

**Aus der Universitäts-Kinderklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz**

Direktor: Professor Dr. U. Köttgen

**Beobachtungen über Nephrose im Kindesalter,
ihre Behandlung und die Behandlungsergebnisse
in der Universitäts-Kinderklinik Mainz,
speziell seit Einführung der Corticoid-Therapie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz

vorgelegt von
Inge Lübbert
natam Hinrichs
aus Schwerin

Mainz ~~1962~~

1963

**Aus der Universitäts-Kinderklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz**

Direktor: Professor Dr. U. Köttgen

**Beobachtungen über Nephrose im Kindesalter,
ihre Behandlung und die Behandlungsergebnisse
in der Universitäts-Kinderklinik Mainz,
speziell seit Einführung der Corticoid-Therapie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz



vorgelegt von
Inge Lübbert
natam Hinrichs
aus Schwerin

Mainz 1962

Dekan: Professor Dr. H. Bredt

Referent: Professor Dr. F.-K. Friederiszick

Korreferent: Professor Dr. U. Köttgen

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Februar 1963

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Schrifttumsverzeichnis	5
Einleitung	13
I. Krankengut-Übersicht	14
II. Häufigkeit der Nephrose	14
III. Geschlecht	15
IV. Symptome	16
V. Nephrose-Art	16
1. Reine Nephrose	17
2. Mischnephrose	17
3. Nephrose-Art und Geschlecht	17
4. Verhältnisänderung zwischen reinen und Mischnephrosen	19
VI. Intervall von Erkrankung bis Therapie-Beginn	19
VII. Erkrankungsalter	20
1. bei der Gesamtzahl der Nephrosen	20
2. bei reinen Nephrosen	22
3. bei Mischnephrosen	24
VIII. Jahreszeit der Erkrankung	25
IX. Ätiologie	27
A. Schrifttum	27
B. Unsere Beobachtungen (mit Literaturvergleich)	29
1. Infektionen	30
2. Focus, Streptokokken im Rachenabstrich	31
3. Allergische Disposition	31
4. Familiäre Belastung	32
5. Nephritis	33

	Seite
6. Mangelgeburt	34
7. Toxine	34
8. Pockenschutzimpfung	35
X. Einteilung des Krankengutes	
nach Art der Therapie	36
Gruppe I : Ohne Hormone	36
Gruppe II : Kurzfristig ACTH, Cortison	37
Gruppe III: Langfristig Prednison	37
XI. Corticoid-Therapie	38
A. Kurzfristig ACTH oder Cortison	39
B. Langfristig Prednison	39
1. Präparat	39
2. Dosis und Zeit	40
C. Ambulante Kontrolluntersuchungen	42
D. Zusätzliche therapeutische Maßnahmen	43
1. Bettruhe, Infektschutz	43
2. Diät	43
3. Antibiotica	44
4. Diuretica	44
5. Plasma-Infusionen	45
6. Kaliumsubstitution	45
7. Punktion von Körperhöhlenergüssen	46
8. Anabole Hormonpräparate	46
9. Sonstige Medikamente	46
XII. Verlauf der Nephrose	48
1. Stationäre Kontrolluntersuchungen	48
2. Normalisierung der Befunde bei Langzeit-Prednison-Therapie	49
3. Krankheitsdauer	52
a) Erste Krankheitsetappe	52
b) Gesamt-Krankheitsdauer	53

	Seite
4. Remissionen und Rezidive	53
5. Akute Nephrose	54
6. Nephritische Komponente	55
7. Todesfälle	56
XIII. Komplikationen	59
1. Cushing-Gesicht, Stammfettsucht	59
2. Hypertonie	60
3. Wachstumsverzögerung	60
4. Infektionen	65
a) Pneumokokken und Streptokokken	65
b) Viren	66
5. Hypokaliämie	67
6. Blutungen, Ulcera	68
7. Psychische Veränderungen	68
XIV. Krankheitsausgang	69
1. Geheilt	69
2. Wesentlich gebessert	69
3. Gebessert	69
4. Ungebessert	69
5. Gestorben	69
XV. Prognose	70
1. Geschlecht	70
2. Erkrankungsalter	71
3. Nephrose-Art	72
4. Allergische Disposition	73
5. Familiäre Belastung	74
a) Nephropathie	74
b) Diabetes mellitus	74
c) Asthma	75
6. Therapie-Beginn	75
7. Ansprechen auf die Therapie	77

	Seite
XVI. Therapie-Ergebnisse	79
1. Ergebnisse bei Langzeit-Prednison-Therapie	79
a) Unsere Beobachtungen	79
b) Literatur	81
2. Vergleich der Ergebnisse bei verschiedenen Therapieverfahren	82
a) Unsere Beobachtungen	82
b) Literatur	83
XVII. Bedeutung der Langzeit-Prednison-Therapie	84
Zusammenfassung	86

S c h r i f t t u m s v e r z e i c h n i s

- 1 Aceto Th., Blizzard R.M., Migeon J.C.
"Varicella and Steroid Therapy"
Pediatrics 6, 1029 (1962)
- 2 Acker R., Schreier K.
"Wandlungen der Nephrosetherapie"
Münch. med. Wschr. 101, 221 (1959)
- 3 Arneil G.C.
"164 Children with Nephrosis"
The Lancet Nov. 1961, 1103
- 4 Barbieri D.
"Vorläufige Beobachtungen über die Prednisonbe-
handlung des nephrotischen Syndroms"
Minerva Medica 46 II, 1728 (1955)
- 5 Barnett H.L., Forman C.W., Lauson H.D.
"The Nephrotic Syndrom in Children"
Advances in Pediatrics 5, 53 (1952)
- 6 Bohe E.
"Zur Anwendung und Dosierung von Prednison
in der Kinderheilkunde"
Medizinische 11, 381 (1957)
- 7 Brock J.
"Biologische Daten für den Kinderarzt"
Springer-Verlag 1954 S.41
- 8 Careddu P., Vullo C.
"Modifikation de la proteinurie et de la lipemie
dans la nephrose experimentale an serum anti rein"
Helvet. paed. acta 10, 672 (1955)
ref. Zbl. Kinderheilk. 57, 83 (1956)

- 9 Crosnier J., Oudea P., Grattan J.-P.
 "Le traitement hormonal de la néphrose lipoidique"
 Rev. Prat. (Paris) 9, 641 (1959)
 ref. Zbl. Kinderheilk. 69, 304 (1959)

- 10 Csordas J., Jobst P.
 "Corticoid excretion in the nephrotic Syndrom"
 Acta paediat. 1, 143 (1960)

- 11a Debre R.
 "Long-term Prognosis of the Nephrotic Syndrome
 in Children"
 Abstr. World Med. 28, 248 (1960)

- 11b Debre R., Royer P.
 "Die Behandlung des nephrotischen Syndroms im
 Kindesalter"
 Dtsch. med. Wschr. II, 1529 (1958)

- 12 Ehrlich R.M., Rance C.P., Slater R.J.
 "Influence of steroid therapy on the nephrotic
 syndrome in Children"
 Canad. med. Ass. J. 80, 430 (1959)
 ref. Zbl. Kinderheilk. 71, 79 (1959)

- 13 Eley R.C.
 "Varicella and steroid therapy"
 Pediatrics 28, 1027 (1961)

- 14a Fanconi G.
 "Die Pathogenese des nephrotischen Syndroms"
 Med. Klin. 56, 75 (1961)

- 14b Fanconi G.
 "Lehrbuch der Pädiatrie"
 Benno Schwabe u.Co - Verlag Basel/Stuttg. 1961
 6. Aufl. S.721

- 15 Fleisher D.S., Mc Crory W.W., Rapoport M.
"The effects of intermittent doses of adrenocortical
steroids on the statural growth of nephrotic
children"
J. Pediat. (St. Louis) 57, 192 (1960)
ref. Zbl. Kinderheilk. 77, 181 (1961)
- 16 Freisleder W.
"Über die Prognose des nephrotischen Symptomenkom-
plexes im Kindesalter unter der Behandlung mit
ACTH und Prednison"
Münch. med. Wschr. 100, 460 (1958)
- 17a Friederiszick F.K., Hoffecker E.
"Die Prednison-Therapie der Nephrose im Kindesalter"
Med. Klin. 51, 1260 (1956)
- 17b Friederiszick F.K., Cenani A.
"Sinusitis und Nephritis"
Mon. Zschr. Kinderheilk. 108, 116 (1960)
- 18 Galan E.
"Nephrosis in children. I. Observations on 84
children. II. Clearance and saturation tests"
Am. J. Dis. Child. 77, 328 (1948)
- 19 Goodman H.C., Baxter J.H.
"Adrenocorticotropin- and corticoid treatment of
the nephrotic syndrome"
Metabolism 7, 40 (1958)
ref. Zbl. Kinderheilk. 66, 229 (1958)

- 20 Hallmann N., Hjelt L., Kouvalainen K.
 "Attempts to produce experimental congenital
 nephrosis. Prelim. report"
 Am. Paediat. Fenn. 6, 289 (1960)
 ref. Zbl. Kinderheilk. 72, 181 (1960)

- 21 Hanssler H.
 "Erfahrungen mit langdauernder Cortisonbehandlung
 kindlicher Nephrosen"
 Arch. Kinderheilk. 158, 110 (1958)

- 22 Heymann W.
 "Pathogenesis of the nephrotic syndrom: conside-
 rations based on clinical and experimental studies"
 J. Pediatr. 58, 609 (1961)
 ref. Zbl. Kinderheilk. 81, 219 (1961)

- 23 Hooft C., Vandenberghen C.
 "La néphrose lipoidique aigue"
 Ann. paediatr. (Basel) 185, 212 (1955)
 ref. Zbl. Kinderheilk. 55, 311 (1955/56)

- 24 Kochakian Ch.D.
 "Wirkungen der Androgene auf den Stoffwechsel"
 Schweiz. med. Wschr. 81, 985 (1951)

- 25 Kosenow W., Hallermann P.
 "Zur ACTH-Behandlung kindlicher Nephrosen"
 Med. Klin. I, 1024 (1956)

- 26 Küchenmeister H.
 "Pathologische Physiologie und Klinik der
 Nierensekretion"
 3. Freiburger Nierensymposion S.221, Springer-Verlag
 (1955)

- 27a Lange K., Treser G., Slobody, Wassermann E.
 "Die langdauernde stoßweise Behandlung der
 Nephrose mit Steroiden"
 Dtsch. med. Wschr. 84, 1442 (1959)
- 27b Lange K.
 "Steroidtherapie bei Nephrosen"
 Med. Klin. 56, 75 (1961)
- 28 Laron Z., Yonis Z., Tissibov R., Boss J.
 "Infantile nephrosis in two siblings. Case report"
 Ann. paediat. (Basel) 195, 337 (1961)
 ref. Zbl. Kinderheilk 80, 299 (1961)
- 29 Linneweh F.
 "Extrarenale Faktoren in der Pathogenese der
 Nephrose"
 Internat. Nierensymposium Würzburg, G. Thieme-Verlag
 S. 263 (1960)
- 30 Marie J., Royer P., Leveque B.
 "Le syndrome nephrotique familial de l'enfant"
 Ann. Pediat. 36, 76 (1960)
 ref. Zbl. Kinderheilk. 76, 72 (1961)
- 31 Milliez P., Fritel D., Lagrue G.
 "Traitment des syndromes néphrotiques de l'enfant
 et de l'adulte"
 Rev. Prat. (Paris) 11, 911 (1961)
 ref. Zbl. Kinderheilk. 80, 298 (1961)
- 32 Moeller J.
 "Nephritis, Nephrose und tubuläre Insuffizienz"
 Die Medizinische 1, 359 (1959)

- 33 Neimann N., Pierson M., Laskomtes G., Boulange M.
"Le pronostic des nephropathies oedemateuses de
l'enfant depuis l'avènement de la corticothérapie"
Arch. franc. Pediatr. 14, 1087 (1957)
ref. Zbl. Kinderheilk. 65, 101(1958)
- 34 Pachioli R.
"Prognosis of Lipid Nephrosis treated by a
prolonged cyclic Steroid Therapy"
J. Am. Med. Ass. 172, 497 (1960)
- 35 Rautenburg H. W.
"Beitrag zur Therapie des nephrotischen Syndroms
im Kindesalter"
Zschr. Kinderheilk. 84, 178 (1960)
- 36 Rennie J.B.
"Oedematous syndrome of nephritis with special
reference to prognosis"
Quarterly J. Med. N.S. 16, 21 (1947)
- 37 Rietschel H.G.
"Behandlung nephrotischer Zustandsbilder durch
Frisch- oder Trockenzellen"
Med. Klin. 50, 895 (1955)
- 38a Riley C.M., Davis R.A., Fertig J.W., Berger A.P.
"Nephrosis of childhood: statistical evaluation of
the effect of adrenocortical-active therapy"
J. Chron. Dis. 3, 640 (1956)
ref. Zbl. Kinderheilk. 58, 188 (1956/57)

- 38b Riley C.M., Scaglione P.R.
 "Current management of nephrosis. Statistical
 evaluation and a propose approach to therapy"
 Pediatrics 23, 561 (1959)
- 39 Rominger E.
 "Nephrotisches Syndrom im Kindesalter"
 Arch. Kinderheilk. 165, 105 (1961)
- 40 Roscoe M.H.
 "The nephrotic Syndrome"
 Quarterly J. of Med. 25, 353 (1956)
 ref. Zbl. Kinderheilk. 62, 233 (1957)
- 41 Rossi E.
 "Klinik und Therapie des nephrotischen Syndroms"
 Schweiz. med. Wschr. 89, 537 (1959)
- 42 Royer P.
 "Childhood nephrosis"
 in F. Linneweh "Die Prognose chronischer Erkran-
 kungen" Springer-Verlag 1960 S.97
- 43a Sarre H.
 "Formen und Therapie des chronischen Nierensiech-
 tums"
 Dtsch. med. Wschr. 80, 1575 (1955)
- 43b Sarre H.
 "Moderne Therapie des nephrotischen Syndroms"
 Münch. med. Wschr. 18, 651 (1957)
- 43c Sarre H.
 "Nierenkrankheiten"
 G.Thieme-Verlag 1959

- 43d Sarre H., Gessler U., Kluthe R., Rother K.
 "Nieren und ableitende Harnwege"
 Münch. med. Wschr. 103, 1582 (1961)
- 44 Schwarz-Tiene E.
 "Nephrotic Syndrome"
 in F. Linneweh "Die Prognose chronischer Erkrankungen" Springer-Verlag 1960 S.106
- 45 Spater H.W.
 "Nephrosis in children"
 N.Y.St. J. Med. 58, 4007 (1958)
 ref. Zbl. Kinderheilk. 69, 302 (1959)
- 46 Statistisches Bundesamt
 "Todesursachenstatistik"
 in "Bevölkerung und Kultur" 1959
 Fachserie A Gesundheitswesen Reihe 7, 58 u.78
- 47 Taylor R.D.
 "Das nephrotische Syndrom in diagnostischer und
 therapeutischer Hinsicht"
 Münch. med. Wschr. 98, 1022 (1956)
- 48 Vernier R.L., Good R.A.
 "Elektronenmikroskopie der Niere bei Nephrose"
 Med. Klin. 56, 75 (1961)
- 49 Weissbecker L., Ruppel W.
 "Steroidstoffwechsel bei Nephrosen"
 Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 225 (1952)
 ref. Zbl. Kinderheilk. 45, 171 (1953)

E i n l e i t u n g

Wenn die Nephrose im Kindesalter auch eine relativ selten vorkommende Krankheit ist, so führt sie doch in einer großen Zahl von Fällen durch ihre ausgeprägte Chronizität zu langem Siechtum der Patienten und in einem hohen Prozentsatz zum Tode. Die Sterberate wird in der Literatur vor Einführung der Hormontherapie durchschnittlich mit 33 % (16, 38b), seit der Behandlung mit ACTH, Cortison oder Prednison mit 18 % (16, 33, 34, 35, 38b) angegeben.

Bei noch weitgehend unklar gebliebener Pathogenese der Nephrose haben sich ihre therapeutischen Möglichkeiten im Laufe der Jahre mehrfach gewandelt. Die Entdeckung des günstigen Einflusses der Corticoide auf diese Krankheit war ein großer Fortschritt. Jedoch handelt es sich bei der Therapie der Nephrose auch heute nicht um ein einzelnes Medikament, sondern um einen ganzen Komplex therapeutischer Maßnahmen.

In der vorliegenden Arbeit werden die Beobachtungen über die Nephrosefälle an der Universitäts-Kinderklinik (ÜKK) Mainz bezüglich Vorkommen, Art, Ätiologie, Verlauf, Prognose und Therapie-Ergebnisse, speziell bei langzeitiger kontinuierlicher Verabreichung von Prednison, dargelegt. Wir werteten unsere Ergebnisse im Vergleich mit dem bisherigen Schrifttum über dieses Gebiet kritisch aus.

I. Krankengut-Übersicht

An der Universitäts-Kinderklinik Mainz behandelten wir von Januar 1945 bis Juli 1962, d.h. in den letzten 17 1/2 Jahren, 60 Kinder, die an "idiopathischer" Nephrose erkrankt waren. Es ist kein Fall einer kongenitalen, symptomatischen oder sicher toxischen Nephrose darunter.

Unser Krankengut entspricht in Art und Zahl am ehesten dem von Acker und Schreier (2), Ehrlich (12), Freisleder (16), Lange (27), Neimann (33), Pacholi (34) und Rautenburg (35). Wir werden also vorwiegend die Angaben dieser Autoren zum Vergleich heranziehen. Auch die Publikationen über ähnliche Therapieformen an einem größeren Krankengut, d.h. mit einer größeren statistischen Genauigkeit, von Arneil (3), Barnett (5), Debre (11) und Riley (38) sowie einige andere Untersuchungen sollen unseren Ergebnissen gegenübergestellt werden.

II. Häufigkeit der Nephrose

Eine allgemeine Morbiditätsstatistik für die Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland, die eine genaue Aussage über die Nephrose zuließe, gibt es bekanntlich nicht.

Sicherlich besteht im Kindesalter verglichen mit dem Erwachsenenalter eine erhöhte Bereitschaft oder Empfindlichkeit gegenüber Nierenerkrankungen (39).

Vergleichen wir anhand des Krankengutes unserer Kinderklinik die Zahl der Nephrosen mit der der Nephritiden aus den Jahren 1952 bis 1959 in Anlehnung an eine Arbeit von Friederiszick (17b), so ergibt sich ein Verhältnis von 1 : 2,9. Arneil (3) hatte 3,3 mal so viele Nephritiden als Nephrosen. Wenn man berücksichtigt, daß sicher mehr Nephritiden als Nephrosen außerhalb hausärztlich oder in kleineren Krankenhäusern behandelt werden, ist die Zahl der Nephritiden vergleichsweise noch höher, d.h. die Nephrose kommt relativ selten vor.

In der amtlichen Todesursachenstatistik (46) spielt die Nephrose eine verhältnismäßig geringe Rolle. Von 1 000 000 sterben jährlich insgesamt etwa 7 Menschen an Nephrose (an Nephritis etwa 7 mal so viele).

III. Geschlecht

Bei unseren Patienten handelt es sich um 43 Knaben (72 %) und 17 Mädchen (28 %). Knaben erkrankten nach unserer Beobachtung also $2 \frac{1}{2}$ mal häufiger an Nephrose als Mädchen. Die Angaben über die Knaben-

wendigkeit dieser Krankheit variieren in der Literatur etwa von 1,8 : 1 bis 2,7 : 1 (3, 5, 11a, 25, 34).

IV. Symptome

Wir fanden bei der stationären Aufnahme stets eine starke Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, sowie eine Proteinurie, meist verbunden mit Hypercholesterinämie, mit Hypoproteinämie und typischer Dysproteinämie im Sinne einer Verschiebung der Eiweißfraktionen zur grobdispersen Seite (Verminderung der Albumine, Alpha₁- und Gammaglobuline und relative Vermehrung der Alpha₂- und Betaglobuline). Bei 1/3 der Fälle wurde anamnestisch Oligurie angegeben. Außer in 3 Fällen waren immer schwammige, ausgedehnte Ödeme vorhanden. 1/3 der Kinder hatte einen Aszites bzw. Pleuraerguß zum Zeitpunkt der Aufnahme.

V. Nephrose-Art

Nicht immer ist eine Einteilung der Patienten nach der Art der Nephrose einfach zu treffen. Bei manchen Kindern entwickelt sich das Krankheitsbild einer reinen Nephrose allmählich zu einer Mischform oder umgekehrt. Bei diesen wenigen Übergangsfällen richteten wir uns nach dem überwiegenden bzw. jüngsten Charakter der Krankheit.

1. Reine Nephrose

Um eine reine Lipoidnephrose mit den oben angegebenen typischen Symptomen und ohne wesentliche Erythrocyturie, Blutdrucksteigerung oder Einschränkung der Nierenfunktion außer der pathologischen Eiweißpermeabilität handelte es sich bei 46 Patienten (77 %).

2. Mischnephrose

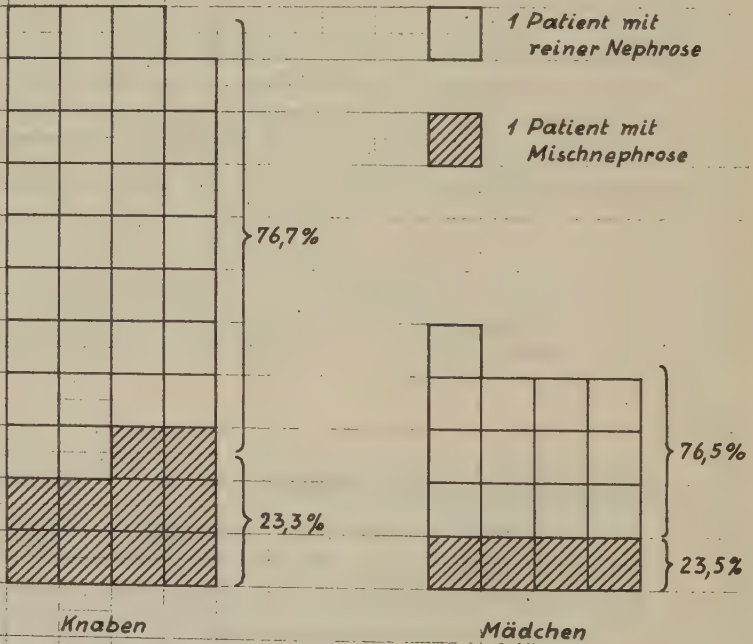
Bei 14 Kindern (23 %) fanden wir eine sogenannte Mischnephrose mit zusätzlichen nephritischen Zeichen wie Erythrocyturie, Hypertonie und (oder) Elektrolytverschiebungen, Retention harnpflichtiger Substanzen und pathologisch ausfallende Nierenfunktionsproben bei der ersten stationären Aufnahme in unsere Klinik.

Das Verhältnis reine Nephrose zu Mischnephrose war bei unserem Krankengut also 3,3 : 1. Andere Autoren nennen Relationen wie 2,8 : 1 (5), 1,3 : 1 (9) und 1 : 1,2 (2).

3. Nephrose-Art und Geschlecht

Wir können die Angabe (2), daß bei reinen Nephrosen die Zahl der Mädchen relativ groß ist, nicht bekräftigen. Bei unserem Untersuchungsmaterial neigen beide Geschlechter in gleichem Maße sowohl zur reinen als auch zur Mischnephrose (Abb. S.18).

Nephroseart und Geschlecht



4. Verhältnisänderung zwischen reinen und Mischnephrosen

Betrachtet man das Verhältnis von reinen und gemischten Nephrosefällen zu verschiedenen Zeiten, so wird erkennbar, daß anscheinend heute weniger Nephrosen mit nephritischem Einschlag vorkommen als in früheren Jahren.

- a) Jan. 45-Sept. 53: Von 18 Fällen 39 % Mischformen
 b) Sept. 53-Nov. 55: " 9 " 22 % "
 c) Nov. 55-Juli 62: " 33 " 15 % "

VI. Intervall von Erkrankung bis Therapie-Beginn

Unter dem Beginn der Krankheit verstanden wir gewöhnlich das Auftreten von Ödemen, da andere etwa primär vorhandene nephrotische Symptome mit seltenen Ausnahmen zunächst für den Patienten und seine Familie unbemerkt bleiben.

Zwischen dem mutmaßlichen Zeitpunkt des Krankheitsbeginns und dem Einsetzen der Therapie an der UKK Mainz verstrich meistens eine Zeit von weniger als 1 Monat. Vereinzelt betrug das Intervall bis zu 1 Jahr und in einem Falle 2 11/12 Jahre. Die Kinder

Diese Zeiteinteilung beruht auf der Einordnung der Patienten in 3 Therapie-Gruppen innerhalb dieser Zeitabschnitte (s.S. 36)

waren dann aber vorher schon auswärts innerhalb von höchstens 4 Monaten nach dem mutmaßlichen Zeitpunkt der Erkrankung behandelt worden.

VII. Erkrankungsalter

1. Erkrankungsalter bei der Gesamtzahl der Nephrosen

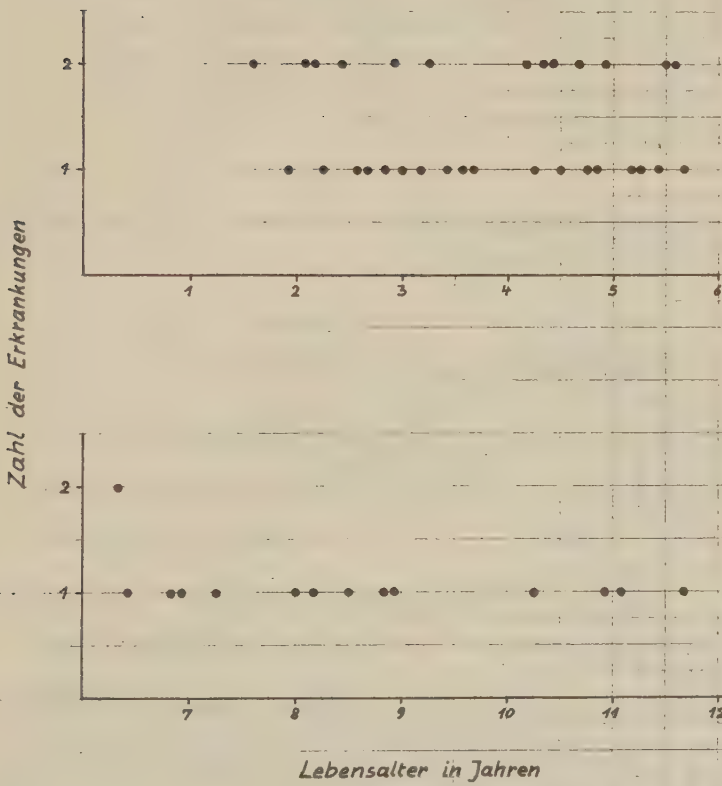
Im Punktdiagramm auf Seite 21 ist das Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung aller Einzelfälle dargestellt. Daraus ist ersichtlich, daß von unseren insgesamt 60 Nephrose-Patienten

Teil der Fälle	im Alter zwischen
ca. 1/7 (14 %)	3 1/2 und 4 1/2 Jahren
" 1/2 (48 %)	2 1/2 " 5 1/2 "
" 2/3 (68 %)	2 " 6 "
" 4/5 (82 %)	1 " 7 "

erkrankten.

Barnett (5) gibt an, daß die Hälfte seiner Patienten vor dem 5 Lebensjahr erkrankte und 1/3 mit 2 und 3 Jahren, was unseren Ergebnissen ungefähr gleichkommt. Auch Acker und Schreier (2) fanden ein Maximum des Erkrankungsalters um 4 Jahre. Debré (11a) gibt es zwischen 2 und 5 Jahren an.

Erkrankungsalter
der 60 Einzelfälle



Anhand der graphischen Darstellung der Verteilung des Erkrankungsalters bei der Gesamtzahl der Nephrosen auf Seite 23 erkennen wir:

Die größte Zahl unserer Erkrankungen liegt bei einem Alter von etwa 4 Jahren. Sie liegt also um etwa 1 Jahr früher als das Maximum des Nephritis-Erkrankungsalters von 5 Jahren nach Friederiszick (17b). Um das 10. Lebensjahr sinkt die Erkrankungsziffer ähnlich wie bei der Nephritis am tiefsten ab und steigt dann im 11. Lebensjahr erneut gering an, wie es in stärkerem Maße auch bei der Nephritis der Fall ist.

Nachfolgend betrachten wir die reinen und gemischten Nephrosen getrennt:

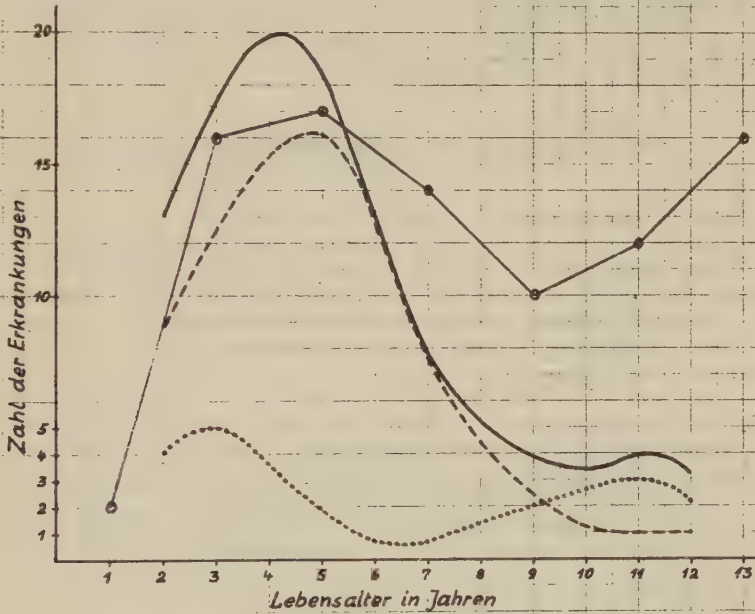
2. Erkrankungsalter bei reinen Nephrosen

An reiner Nephrose (46 Kinder) erkrankten:

Teil der Fälle	im Alter zwischen		
ca. 1/4 (26 %)	4 und 5	Jahren	
" 1/2 (54 %)	3 " 6	"	
" 4/5 (81 %)	2 " 7	"	
" 9/10 (91 %)	1 1/2 " 7 1/2	"	

Bei unseren reinen Nephrosefällen liegt das Maximum des Erkrankungsalters bei 4 7/12 Jahren. Bis zum 10. Lebensjahr sinkt die Zahl der Erkrankungen kontinuierlich ab. Es kommt nicht zu einer Nachschwankung im Sinne eines erneuten Anstiegens der Erkrankungs-

Erkrankungsalter



- Gesamtzahl der Nephrosen
 - - - - - Reine Nephrosen
 Mischnephrosen
- ———— ● Nephritiden [nach Friederiszick (1976) abgeleitet]
- 60 Fälle aus 17 1/2 Jahren (1945-1962)
 112 Fälle aus 7 Jahren (1952-1959)

ziffer zur Zeit der beginnenden Pubertät.

Zwischen der Nephritis und der reinen Nephrose besteht hiernach also gar kein so deutlicher Unterschied bezüglich des Alters bei Krankheitsbeginn, wie gewöhnlich angegeben wird (29). Allerdings stützen sich unsere statistischen Erhebungen nur auf ein relativ geringes Zahlenmaterial.

3. Erkrankungsalter bei Mischnephrose

An Mischnephrose (14 Kinder) erkrankten:

Teil der Fälle	im Alter zwischen
ca. 1/3 (38 %)	2 und 4 Jahren
" 1/2 (56 %)	1 " 5 "
" 2/3 (63 %)	1 " 6 "

Bei unseren Mischnephrosefällen liegt das Maximum des Erkrankungsalters bei 3 Jahren. Im Alter von 6 - 8 Jahren konnten wir keinen Erkrankungsfall beobachten. Ein deutlicher 2. Erkrankungsgipfel ähnlich wie bei der Nephritis ist um das Alter von 11 Jahren erkennbar.

Ein Vergleich der Kurven des Erkrankungsalters (Seite 23) getrennt nach reinen Nephrosen und Mischnephrosen zeigt, daß die reinen Lipoidnephrosen sich hauptsächlich im Kleinkindesalter konzentrieren, während die Mischformen sich gleichförmiger über das ganze Kindesalter verteilen.

Bei Ersterkrankungen nach dem 9./10. Lebensjahr handelt es sich mit größerer Wahrscheinlichkeit um eine Mischnephrose als um eine reine Form der Nephrose.

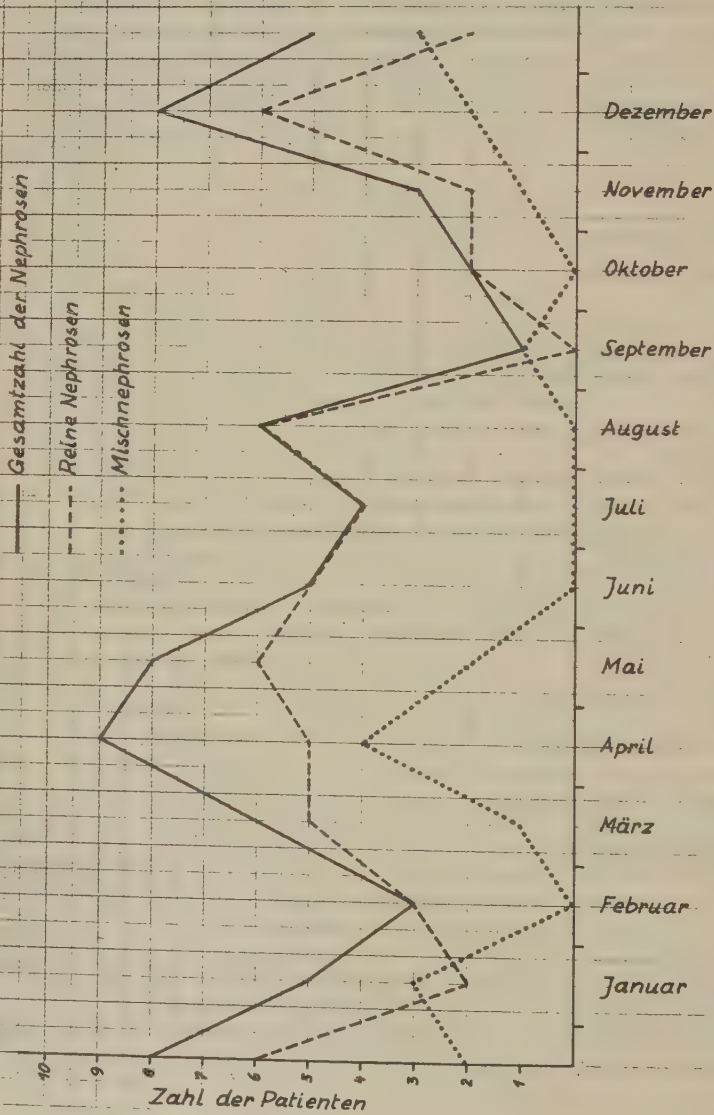
Sarre (43c) schreibt, daß das jugendliche Gewebe scheinbar mehr zu "fibrinoider Degeneration" neigt als zu entzündlichen Veränderungen. Es verdient jedoch hervorgehoben zu werden, daß auch im Kleinkindesalter die Zahl der Nephritiden mehrfach höher ist als die der Nephrosen.

VIII. Jahreszeit der Erkrankung

Der jahreszeitliche Beginn der Nephrose bei unseren Fällen ist auf Seite 26 bildlich dargestellt. Danach liegt das Maximum der Erkrankungsziffer deutlich in den Frühjahrsmonaten März, April und Mai und um den Dezember herum, d.h. in einer Zeit, in der es bei Kindern gehäuft zu Infekten kommt. In mäßiger Zahl traten die Erstsymptome der Nephrose auch in den Sommermonaten Juni, Juli und August auf, besonders selten jedoch im relativ infektarmen Herbst.

Eine ähnliche Verteilung der Krankheitsfälle über die Jahreszeiten fand Barnett (5): Maximum im März, April, Juni oder Juli. Arneil (3) gibt an: Maximum im Mai, August und November, Minimum im März, Oktober und Dezember.

Jahreszeit der Erkrankung



IX. Ätiologie

A. Schrifttum

Die Nephrose ist ein Krankheitsbild, dessen Ätiologie noch nicht endgültig geklärt werden konnte. Es werden angeborene, toxische, symptomatische und postnephritische Nephrosen unterschieden (3, 28, 30). Ein Teil der Nephrosen läßt sich jedoch in keine dieser Gruppen einordnen.

Küchenmeister (26) und Weissbecker (49) vermuten in einer Störung der Nebennierenfunktion einen pathogenetisch bedeutsamen Faktor. Csordas (10) fand, daß bei nephrosekranken Kindern die Corticoidausscheidung im Urin nur $\frac{1}{3}$ derjenigen von gesunden Kindern beträgt.

In zahlreichen Tierexperimenten wurde das Krankheitsbild der Nephrose durch Sensibilisierung mit nephrotoxischem Serum künstlich hervorgerufen (22, 20, 8). Lange (27a) und Spater (45) verfechten auf Grund von Komplementuntersuchungen die Hypothese der die Krankheit auslösenden und unterhaltenden Antigen-Antikörper-Reaktion. Es ist anzunehmen, daß die von ihnen beobachtete Verminderung des Komplements im Serum der Nephrosekranken zu einem großen Teil durch die gesteigerte Eiweißpermeabilität der Niere zustandekommt. Allerdings finden auch wir, ähnlich Lange (27a), bei 40 % unserer Nephrosekinder zu Beginn der Krankheit eine mäßige Eosinophilie von 5 - 8 %, die sich im

Laufe der Behandlung, besonders bei Anwendung der Corticosteroide, und mit der Besserung des Krankheitsbildes normalisiert. Auch Fanconi (14a) spricht von "degenerativ-allergischen" Veränderungen an der Basalmembran des Glomerulum. Barbieri (4) vermutet "infektiös-allergische" Vorgänge.

Gestützt auf zahlreiche licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen (18, 48), ist man sich allgemein darüber einig, daß sich das Krankheitsgeschehen primär am Glomerulum abspielt und sekundär weitere Veränderungen, d.h. die ganze Symptomatik nach sich zieht.

Die Ätiologie der Nephrose kann scheinbar verschiedener Art sein. Meistens handelt es sich wohl um eine ähnliche auslösende Ursache wie bei der Nephritis. Heymann (22) schreibt, daß er Nephritis und Nephrose nur als unterschiedliche Krankheitsmanifestation bei gleicher Ätiologie ansieht. Auch Sarre (43c) ist der Meinung, daß bei gleicher Noxe sich die Krankheit zur einen oder anderen Seite hin entwickeln kann in Abhängigkeit von der jeweiligen Reaktionslage des Patienten. Nach Moeller (32) beruht die Nephritis auf einer hyperergischen und die Nephrose auf einer hypoergischen Reaktion. Von einer deutlichen altersabhängigen, konstitutionellen oder erworbenen Reaktionsschwäche als pathogenetischem Faktor bei der Nephrose schreibt auch Linneweh (29).

B. Unsere Beobachtungen (mit Literaturvergleich)

Wir untersuchten das Vorkommen folgender möglicherweise ätiologischer Faktoren:

1. Vorausgegangene Infektionen (vorwiegend der oberen Luftwege).
2. Focus und Streptokokken im Rachenabstrich.
3. Allergische Disposition des Patienten.
4. Familiäre Belastung durch Nephropathie, Diabetes mellitus oder Asthma.
5. Vorausgegangene Nephritis.
6. Mangelgeburt.
7. Toxine.
8. Pockenschutzimpfung.

Übersicht über unsere Ergebnisse:

Faktoren	Gesamtzahl		reine N.		Mischnephrr.	
	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%
Infektionen	34	58	27	60	7	50
Focus, Streptok.	24	41	17	38	7	50
Fam. Belastung	12	20	8	18	4	29
Allerg. Disposition	11	19	8	18	5	36
Vorausg. Nephritis	13	22	8	18	1	7
Mangelgeburt	3	5	2	5	1	7
Toxine	3	5	2	5	1	7
Impfung	1	2	1	2	0	0

Bei 10 Patienten (17 % der Gesamtzahl der Nephrosen) fanden wir keinerlei Anhalt für eine möglicherweise auslösende, wenn auch sehr fragliche Ursache der Nephrose.

Diskussion der einzelnen Faktoren bezüglich des Zusammenhanges mit Nephrose:

1. Infektionen und Nephrose

(34 Fälle = 58 %)

Bei den Infektionen handelte es sich ganz überwiegend um Infekte der oberen und mittleren Luftwege. Der Zusammenhang zwischen Infekt und Nephrosebeginn war jedoch nicht in allen Fällen so eindeutig, wie es gewöhnlich bei der akuten Glomerulonephritis der Fall ist.

Bei 4 Patienten könnte vielleicht ein direkter oder indirekter ursächlicher Zusammenhang zwischen Nephrose und exanthematischer Infektionskrankheit bestehen.

a) Christopher K. erkrankte 2 Wochen, nachdem er Röteln hatte, an Nephrose.

b) Bei Christa H. trat die Nephrose 4 Wochen nach Masern (mit leicht entzündlicher Nierenbeteiligung) auf.

c) Gerd F. hatte 6 Wochen vorher eine im Ort gehäuft vorgekommene, in der Art uns unbekannt gebliebene exanthematische Krankheit.

d) Reinhard E. hatte 3 Wochen nach Scharlach eine Nephritis. Er wurde deshalb zweimal auswärts stationär behandelt und kam, nachdem seit 3 Jahren eine wechselnd starke Albuminurie bestand, wegen einer Bronchitis in unsere Klinik.

Wir fanden in allen 4 Fällen die Symptome einer reinen Nephrose.

Arneil (3) betont die hohe Zahl der vorausgehenden Infektionen bei Nephrose. Angaben über vorausgegangene exanthematische Erkrankungen fanden wir in der Literatur nicht.

2. Focus und Streptokokken bei Nephrose

Bei 40 % (24 Fälle) unserer Patienten fanden wir Foci an Tonsillen, Zähnen und Nasennebenhöhlen. Z.T. wurden auch hämolysierende Streptokokken im Rachenabstrich nachgewiesen. Nur einmal (Erika E.) ging der Nephrose eine Impetigo voraus.

3. Allergische Disposition des Patienten und Nephrose

(11 Patienten = 18 %)

Unter Allergie beim Patienten selbst verstanden wir:

Asthma (3 mal = 5 %),

allergische Hautveränderungen (3 mal = 5 %),

Nahrungsmittelunverträglichkeit (1 mal = 2 %) sowie

allergische Reaktionen auf ärztliche Eingriffe wie

Transfusionen und Medikamente (6 mal = 10 %).

Bei nachstehend beschriebenem Patienten kam es zu mehreren dieser "Allergosen":

Brigitte U. (5 Jahre) stammte aus einer asthmatischen Familie und litt selbst seit langem unter Asthma und allergischen Hauterscheinungen. Zu uns kam sie 4 Tage nach einer Wurmkur (s.S.34) mit einer anaphylaktoiden Purpura und unstillbarem Erbrechen unklarer Genese. 2 Wochen später traten die ersten Symptome einer Nephrose auf, die wir mit Cortison behandelten.

Darunter besserte sich auch die Schönlein-Henoch'sche Krankheit.

Nach Fanconi (14b) besteht in 50 % der Fälle eine Kombination der Nephrose mit allergischen Erkrankungen.

Über etwaige Auswirkungen dieses Faktors auf die Prognose siehe Seite 73.

4. Familiäre Belastung und Nephrose

(12 Patienten = 20 %)

Bei den familiär belastenden Faktoren handelt es sich 6 mal (10 % der Gesamtzahl) um Diabetes mellitus, 5 " (8 % " ") " Nephropathie und 3 " (5 % " ") " Asthma hauptsächlich bei Eltern, Großeltern oder Geschwistern, z.T. mehrfach in einer Familie.

a) Von zwei nephrosekranken Kindern (Karl-Eberhard E. und Heidemarie F.) sind die Urgroßmütter Geschwister gewesen. In den 3 anderen Fällen waren die Mütter nierenkrank. Ob es sich dabei um eine Nephrose oder eine andere Erkrankung der Nieren handelte, können wir nicht sagen.

b) Besonders auffällig ist der relativ hohe Prozentsatz des Vorkommens von Diabetes mellitus in der Familie. 4 mal handelte es sich dabei um einen zuckerkranken Elternteil, bei den 2 restlichen Fällen möglicherweise um einen Altersdiabetes bei Großvater oder Großmutter. Das eine der beiden unter moderner Hormontherapie verstorbene Kind (Harald S.) hatte eine schwer diabeteskranke Mutter.

Über eventuell ätiologische Beziehungen in dieser Richtung fanden wir keine Äußerung in der Literatur.

Daß ein Diabetes mellitus des Patienten selbst über eine interkapillare Glomerulumsklerose zum nephrotischen Syndrom führen kann, ist bekannt (47, 39, 3). Unter unseren Nephrose-Kindern selbst hatten wir keinen Diabetiker.

c) Asthma kam einmal bei der Mutter und zweimal beim Großvater vor.

Daß ein gewisser Konstitutionsfaktor in der Ätiologie der Nephrose eine Rolle spielen mag, vermuten auch Laron (28), Marie (30) und Schwarz-Tiene (44). Barnett (5) fand einen Prozentsatz von 28 für Allergie und 11 für Nierenerkrankungen in der Familienanamnese seiner Nephrosepatienten.

5. Vorausgegangene Nephritis und Nephrose

In 22 % der Fälle (13 Patienten) ging der Nephrose wahrscheinlich eine Nephritis voraus und zwar wesentlich häufiger bei der Mischform als bei der reinen Nephrose.

Das Intervall zwischen Beginn der Nephritis und der nephrotischen Erkrankung betrug bei den reinen Nephrosen 1/4 bis 4 Jahre, bei der Nephritis-Nephrose nur 1 Monat bis 2 1/2 Jahre.

Die Erhebungen über eine vorausgegangene Nephritis stützen sich jedoch größtenteils nur auf anamnestische Angaben, die gelegentlich als zweifelhaft anzusehen sind. Wiederholt erlebten wir es, daß das Krankheitsbild einer reinen Nephrose zunächst außerhalb als akute Glomerulonephritis aufgefaßt und behandelt worden war.

6. Mangelgeburt und Nephrose

3 Kinder unseres Krankengutes (5 %) waren mit einem Gewicht von weniger als 2500 g und einer Körpergröße unter 47 cm geboren worden und zeigten, nachdem sie mehr als 2 bzw. 4 Jahre später an Nephrose erkrankten, keinen schlechteren Krankheitsverlauf und -ausgang als die übrigen Patienten.

Der Anteil der Mangelgeburten ist bei den Nephrosen an unserer Klinik also nicht besonders hoch. Obwohl nach Rominger (39) frühgeborene, lebensschwache Kinder besonders nephrosegefährdet und prognostisch ungünstig sein sollen, so muß das ursprünglich besonders unreife Nierengewebe der Frühgeborenen scheinbar im späteren Leben keine auffallend verstärkte Nephroseneigung mehr zur Folge haben.

7. Toxine und Nephrose

Einmal ging bei einem sehr ungepflegten Kind (Klaus M.) der Erkrankung eine Pilzmahlzeit (angeblich Steinpilze) am Tage zuvor voraus.

Ein anderes Kind (Brigitte U.) machte eine Wurmkur mit Helminal durch. Danach kam es zu Durchfällen, unstillbarem Erbrechen, Hautblutungen und 2 Wochen später zur Nephrose.

In einem 3. Falle (Bernhard D.) war außerhalb ein unbekanntes Medikament gegen Enuresis gegeben worden. Es bewirkte, daß nur noch sehr wenig dunkler Urin ausgeschieden wurde. Das Medikament war deshalb nach wenigen Tagen wieder abgesetzt worden. Nach zwischenzeitlichem Wohlbefinden kam das Kind 4 Monate später zu uns mit einer Nephrose im Rahmen einer Bronchitis.

Wir möchten nicht mit Sicherheit von einer toxischen Genese dieser Nephrosefälle sprechen, zumal die Angaben über diesen Punkt z.T. sehr ungenau waren.

8. Pockenschutzimpfung und Nephrose

Nur bei einem Kinde (Adolf G.) kam es unmittelbar im Anschluß an eine fraglich zweite Pockenschutzimpfung im Zusammenhang mit einer sehr heftigen Impfreaktion zu einer akuten diffusen Glomerulonephritis, die nach 3 Monaten in ein reines nephrotisches Syndrom überging. Es könnte sich dabei entweder um die Folge einer Verunreinigung der Vaccine bzw. einer Sekundärinfektion der Impfstelle mit Streptokokken oder wahrscheinlicher (briefliche Mitteilung von Herrn Prof. Hansen, Lübeck) um eine allergische Reaktion nach einer durch die Erstimpfung gewonnenen Überempfindlichkeit gegen den Impfstoff handeln.

Arneil (3) berichtet über einen Fall, bei dem es nach der Erstimpfung zur Urtikaria und nach der Zweitimpfung zur Nephrose kam.

E r g e b n i s :

Insgesamt gesehen zeichnet sich mehr oder weniger deutlich ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Nephrose und akuten oder chronischen Infektionen, vorausgegangener Nephritis, allergischer Disposition des Patienten und konstitutioneller Belastung durch Diabetes mellitus oder Nephropathie in der Familie ab.

X. Einteilung des Krankengutes in 3 Gruppen nach Art der Therapie

Je nach dem Zeitpunkt der Behandlung, d.h. je nach dem Stand der Erfahrungen über die Nephrose, war ihre Therapie verschieden und gibt Anlaß zu einer Einteilung unseres Krankengutes in 3 Gruppen. ⁺

Gruppe I = Patienten aus der Zeit vor der Hormonbehandlung:

18 Kinder (30 % der Gesamtzahl) aus ca. 8 3/4 Jahren (Januar 1945 bis September 1953). Davon 15 männliche (83 %) und 3 weibliche (17 %) Patienten, 11 reine (61 %) und 7 gemischte (39 %) Nephrosen.

Erkrankungsalter: 1 7/12 bis 12 10/12 Jahre.

Therapie-Beginn: Innerhalb 8 Mon. an der UKK Mainz, innerhalb 3 Mon. auswärts.

Art der Therapie: Keine Hormonpräparate der Hypophyse oder Nebennierenrinde, sondern herkömmliche Mittel wie Diät, Blut- und Seruminfusionen, physikalische Maßnahmen, künstliche Infektionen und Mittel mit direktem oder indirektem diuretischen Effekt wie Harnstoff, Conteben und Thyreoidin. Seit der Anwendung der Sulfonamide und Antibiotica konnte der Krankheitsausgang wesentlich begünstigt werden durch Verringerung der Infektionen als Todesursache.

+

Wir sind uns darüber klar, daß bei den relativ kleinen Patientenzahlen in den einzelnen Gruppen die folgenden prozentualen Aufschlüsselungen statistisch nicht signifikant sind.

Gruppe II = Patienten aus der Übergangsepoche mit kurzzeitiger ACTH- oder Cortisonbehandlung:

9 Kinder (15 % der Gesamtzahl) aus 2 Jahren (September 1953 bis November 1955). Davon 4 männliche (44 %) und 5 weibliche (56 %) Patienten, 7 reine (78 %) und 2 gemischte (22 %) Nephrosen.

Erkrankungsalter: 2 5/12 bis 11 8/12 Jahre.

Therapie-Beginn: Innerhalb 2 11/12 Jahre an der UKK Mainz, innerhalb 2 Mon. auswärts.

Art der Therapie: Kurzfristig (höchstens 14 Tage) hohe Dosen von ACTH oder Cortison bis zur Ausschwemmung.

Gruppe III = Patienten aus der Zeit der langfristigen Prednison-Therapie:

33 Kinder (55 %) aus ca. 6 3/4 Jahren (November 1955 bis Juli 1962). Davon 24 männliche (73 %) und 9 weibliche (27 %) Patienten, 28 reine (85 %) und 5 gemischte (15 %) Nephrosen.

Erkrankungsalter: 1 7/12 bis 10 11/12 Jahre.

Therapie-Beginn: Meist innerhalb 1 Monat, immer jedoch innerhalb 7 Mon. an der UKK Mainz und innerhalb 4 Mon. auswärts.

Art der Therapie: Prednisongabe mit hoher Initialdosis und allmählicher Reduktion zu einer lange kontinuierlich verabfolgten niedrigen Erhaltungsdosis.

XI. Corticoid-Therapie

Auf die z.T. überholten Behandlungsmethoden bei den Patienten der Therapie-Gruppe I, bei denen keine Hormone zur Anwendung kamen, soll hier nicht näher eingegangen werden.

Eingehend sei dagegen die Corticoid-Therapie beschrieben, mit deren Einführung 1953 sich ein grundsätzlicher Umschwung in der bis dahin weitgehend symptomatischen Nephrosebehandlung vollzogen hat.

Die Corticoid-Behandlung wurde bei den Nephrosepatienten der Univ.-Kinderklinik Mainz im Gegensatz zu den meisten Angaben im Schrifttum weitgehend einheitlich bezüglich des Präparates, der Dosierung und der Dauer der Medikation durchgeführt.

Das heißt jedoch nicht, daß wir ein absolutes Behandlungsschema zugrunde legten. Die Therapie wurde stets nach bestimmten Richtlinien gestaltet, jedoch bis zu einem gewissen Grade individuell angepaßt.

Während in den ersten zwei Jahren das ACTH bzw. Cortison zunächst nur kurzfristig zur Ödemausschwemmung angewandt wurde (Patienten der Gruppe II), sind wir nach Einführung der modernen Corticoide, die geringere Nebenerscheinungen aufweisen und lange Zeit ohne ernstlichen Schaden oral verabreicht werden können, zur Hormon-Dauerbehandlung der Nephrose im Kindesalter übergegangen (Patienten der Gruppe III). Zur klareren Beurteilung grenzen wir diese beiden Patienten-Gruppen bei den folgenden Ausführungen voneinander ab.

A. Kurzfristige Behandlung mit ACTH oder Cortison

(Therapie-Gruppe II. September 1953 - November 1955)

ACTH-Dosis: 40-100 E, d.h. 2-3 E pro kg Körpergewicht und Tag über 10-21 Tage unter Antibioticaschutz.

Cortison-Dosis: 50 bis meistens 100 mg, d.h. 3 bis meistens 8 mg pro kg Körpergewicht und Tag über 10-14 Tage unter Antibioticaschutz. Wiederholung im Bedarfsfalle nach 3-4 Wochen.

Unerwünschte Hormonwirkungen im Sinne eines Cushingoids suchte man durch die kurze Dauer der Therapie zu vermeiden. ACTH und Cortison wurden bei dieser stoßweisen Behandlung zum Zwecke der Diurese verabfolgt und, auch wenn die Ausschwemmung noch nicht eingesetzt hatte, spätestens am 14. Tage abgesetzt, da man sich gerade vom abrupten Absetzen des Corticoids einen Therapieerfolg versprach.

B. Langfristige Behandlung mit Prednison

(Therapie-Gruppe III. Seit November 1955)

1. Das Präparat

Überwiegend wurde mit Prednison behandelt ⁺¹.

Bei einigen wenigen Patienten versuchten wir vorübergehend außerdem ähnliche Präparate wie Prednisolon ⁺² oder die fluorierten Derivate ⁺³.

⁺¹ Decortin (Merck)

⁺² Decortin H (Merck)

⁺³ Fortecortin (Merck), Millicorten (Ciba), Volon (Heyden)

Prednisolon unterschied sich in der Wirkung nicht vom Prednison. Ein Vorteil der übrigen Präparate gegenüber Prednison war ebenfalls nicht erkennbar. Auch heute verwenden wir bevorzugt Prednison zur Nephrose-Therapie.

2. Dosis und Zeit

a) Kurzfristige, stationäre, hoch dosierte Initial- behandlung

Als Initialdosis gaben wir im akuten Ödemstadium 30-100 (meistens 40) mg Prednison, d.h. 2-3 mg pro kg Körpergewicht und Tag oral oder in schweren Fällen zunächst intravenös. Die hohe Anfangsdosis wurde etwa 10 - 20 Tage beibehalten, bis zum vollständigen Schwinden der Ödeme.

Unsere Dosen entsprachen also etwa den von Arneil (3), Riley (38), Pachioli (34) und Barnett (5) angewandten und waren höher als die von Debré (11), Goodman (19) und Milliez (31) gewählten.

b) Reduktion der Dosis

Innerhalb von 3 - 4 Wochen wurde die Anfangsdosis allmählich auf ca. 10 mg, d.h. $1/4$ - $1/2$ mg pro kg Körpergewicht und Tag abgebaut.

c) Kontinuierliche, niedrig dosierte Dauerbehandlung

Ambulant gaben wir dann in guter Zusammenarbeit mit den Hausärzten eine Erhaltungsdosis von 5 - 10 mg

Prednison pro die kontinuierlich weiter. Gewöhnlich erhielten die Kinder das Prednison 2 - 3 Jahre lang, 6 Patienten bekamen es weniger als 1 Jahr lang, 5 Patienten bekamen es 5 - 6 Jahre lang.

Die Dosis wurde im Laufe der Zeit weiter reduziert auf 2,5 mg und im Bedarfsfalle vorübergehend auch wieder etwas erhöht. Einige wenige Kinder erhielten das Prednison, bevor es völlig abgesetzt wurde, zuletzt in kleinen Dosen intermittierend.

Wir setzten das Prednison erst dann ganz ab, wenn alle urin- und blutchemischen Befunde sich längere Zeit (6 Monate mindestens) anhaltend normalisiert hatten. Im Falle eines Rezidivs wurden die Kinder erneut aufgenommen und der gleichen Therapie unterworfen.

Nur in der Anfangszeit der Prednison-Therapie wandten wir auch eine kürzere Initialbehandlung mit hohen Dosen an und reduzierten die Hormonmengen schon im Laufe von 10 - 12 Tagen auf die niedrige Erhaltungsdosis, die sehr bald, nachdem das Kind keinen pathologischen Befund mehr hatte, abgesetzt wurde.

Eine abschließende ACTH-Behandlung beim Ausschleichen der hohen Prednison-Dosis wurde nur in der Anfangszeit entsprechend den allgemeinen Gepflogenheiten bei 3 Fällen mit 10 oder 20 E über 3 Tage durchgeführt und stellte sich als überflüssig heraus.

C. Ambulante Kontrolluntersuchungen

Seit Einführung der Prednisone und ihrer Derivate bemühen wir uns in gutem Einvernehmen mit den Hausärzten um eine regelmäßige ambulante Kontrolle der Nephrose-Kinder in unserer Poliklinik, zu der auch fast alle Patienten erscheinen.

Wir untersuchen zunächst in 14 tägigem, dann in 4 wöchentlichem und schließlich je nach Zustand des Patienten in größerem Abstand über mehrere Jahre: Gesamtverfassung des Kindes, BSG, Blutdruck, Sediment und Albumen im Urin und vor allen Dingen die Elektrolyte und das Cholesterin im Serum, das Gesamteiweiß des Plasmas und das Elektrophoresebild der Serumproteine. Wachstum und Gewicht werden beobachtet und gelegentlich Röntgenaufnahmen der Handwurzelknochen angefertigt.

So sind wir über den Lauf der Krankheit orientiert und können jeder Verschlechterung des Zustandes, d.h. einem Infekt, auftretenden Ödemen, pathologischen Blut- und Urinbefunden usw., schnell mit einer Erhöhung der Glucocorticoiddosis und einer zusätzlichen Antibioticagabe (eventuell im Rahmen einer erneuten stationären Aufnahme) entgegenwirken.

Unter unserer sorgfältigen Beobachtung kann das Kind während der Dauerbehandlung ein völlig normales Leben führen und die Schule besuchen.

D. Zusätzliche therapeutische Maßnahmen

Die zusätzlichen therapeutischen Maßnahmen bestanden, von Sonderfällen abgesehen, hauptsächlich in Bettruhe, Nephrosediät und Verabreichung von Antibiotica.

1. Bettruhe und Infektschutz

Unbedingt wurde in jedem Falle Bettruhe während des Ödemstadiums und zur Zeit der hohen Albuminurie verordnet.

Auf die Verhütung von Infekten, die eine besondere Rolle im Heilungsprozeß der Nephrose spielt, wurde sorgsam geachtet.

2. Diät

Die Kost bestand bei mäßiger Flüssigkeitsbeschränkung in einer salz- und fettarmen und eiweiß-, kalium- und kalorienreichen Diät, wie sie allgemein bei Nephrose üblich ist.

Früher bereitete die Zuführung großer Eiweißmengen mit der Nahrung wegen der Inappetenz häufig erhebliche Schwierigkeiten. Jetzt unter der Corticoid-Therapie kommt es zu einer enormen Appetitsteigerung. Sie macht eine strenge Einhaltung der eiweißreichen Diät überflüssig und kann manchmal sogar zu einem Problem werden wegen der ohnehin übermäßigen Gewichtszunahme durch die Corticoide und die Bettruhe.

3. Antibiotica

Während der hohen Initialbehandlung wurden stets Breitspektrumantibiotica, z.B. 4 x 200 mg Hostacyclin pro die, gegeben. Bei Übergang auf eine niedrige Erhaltungsdosis verabreichten wir etwa 6 x 100 000 E Oratren / die.

Früher bekamen die Kinder auch bei der häuslichen Dauertherapie stets eine fortlaufende Antibiotica-prophylaxe mit etwa 200 000 E Oratren. Seit Herbst 1958 erhalten nur noch 1/5 unserer ambulanten Nephroskinder laufend Oratren, ohne daß sich aus dieser Einschränkung ein Nachteil ergeben hätte. Die übrigen Patienten bekommen Oratren nur vorübergehend in besonderen Situationen wie bei drohenden Infekten.

4. Diuretica

Die Diurese wird in der Hauptsache durch die Corticoide eingeleitet. Direkt oder indirekt wirkende Diuretica aus der Zeit vor der Hormonbehandlung (Conteben usw.) verwenden wir nicht mehr.

Mit der Einführung der quecksilberfreien Diuretica aus der Reihe der Sulfonamide und insbesondere nach Einführung der Spirolactone in die diuretische Therapie bieten sich diese modernen Heilmittel auch als unterstützende Therapeutica im Rahmen des Ödemstadiums der Nephrose an. Von diesen Mitteln haben wir in wenigen Fällen in der letzten Zeit, besonders bei den therapieresistenten Fällen, Gebrauch gemacht. Die Frage nach ihrem therapeutischen Wert können wir noch nicht beantworten.

5. Plasma-Infusionen

Die aus der Zeit vor der Hormonbehandlung stammenden, über lange Zeit wiederholten Plasmainfusionen haben seit Einführung der Corticoide in die Nephrose-Therapie an Bedeutung verloren, zumal auf diese Art und Weise alleine keine Hebung des Plasmaeiweißspiegels zu erreichen ist und das zugeführte Eiweiß sehr schnell wieder durch die Niere verloren geht. Als zusätzliche therapeutische Maßnahme in Kombination mit den Corticoiden kamen Plasma-Infusionen jedoch gelegentlich erfolgreich zur Anwendung.

Wenn auch nicht immer gleich merklich der Gesamteiweißwert des Blutes ansteigt, so wird doch wohl in jedem Falle ein gewisser Ersatz in den eiweißverarmten Organen und des laufenden Eiweißverlustes durch die Nieren erreicht, wenn gleichzeitig die Proteinurie durch Corticoide zurückgedrängt werden kann.

Außerdem kann durch Infusionen dem sekundären Aldosteronismus und Vasopressinismus entgegengewirkt und so der circulus vitiosus der Ödembildung unterbrochen werden.

6. Kaliumsubstitution

Die Frage der Hypokaliämie bei der Corticoidtherapie gewinnt noch an Bedeutung durch die eventuelle Anwendung der neuen den Serum-Kalium-Spiegel senkenden Diuretica. Wenn möglich, gaben wir das Kalium oral. Gewöhnlich genügten Obstsäfte zur Kaliumsubstitution. Da Diukal von den Kindern sehr ungerne genommen wird, geben wir heute Kalinor. Nur in Einzelfällen wurde unter genauer Kontrolle eine parenterale K-Substitution durchgeführt.

7. Punktion von Körperhöhlenergüssen

Zur Punktion eines Aszites oder eines Pleuraergusses entschlossen wir uns im Rahmen unserer Behandlung nur sehr selten (7 Fälle) und erst dann, wenn das Kind durch einen massiven Erguß stärker beeinträchtigt war.

8. Anabole Hormonpräparate

In neuerer Zeit geben wir einigen unserer Nephrose-Patienten anabol wirkende Hormonpräparate. Da Anabolica zu positiver Stickstoffbilanz und echtem Gewebsaufbau führen, den Ca-Einbau ins Skelett fördern und die K-Ausscheidung vermindern, dürften sie eine günstige Position im Rahmen der Nephrose-Therapie mit Corticoiden einnehmen, zumal bei den neueren Präparaten die Relation zwischen anaboler und androgener Wirkung günstiger ist als bei den früheren.

9. Sonstige Medikamente

Bei einzelnen Kindern wurden vorübergehend außer den Hypophysen- und Nebennierenhormonen versuchsweise auch noch andere Medikamente, die einen heilenden Effekt auf die Nephrose haben sollten, angewandt.

T r o c k e n z e l l e n :

4 Patienten mit reiner Nephrose bekamen versuchsweise kurzzeitig Injektionen von Trockenzellen aus foetaler Niere .

Siccazell (Rhein-Chemie)

1 Kind (Brigitte R.) vertrug diese gut und zeigte sogar Besserung. Es war allerdings zuvor ACTH gegeben worden. Bei einem anderen Kind (Rainer R.) blieb der Krankheitszustand unverändert. Zwei weitere Kinder (Gerd F. und Werner J.) reagierten heftig mit nephritischen Zeichen im Sinne einer Masugi-Nephritis. Die Sensibilisierung der Kinder wurde durch den positiven Hauttest nachgewiesen. Die Verschlechterung des Krankheitsbildes durch dieses Medikament konnte durch Prednisonbehandlung wieder rückgängig gemacht werden.

Unsere Ergebnisse mit dieser Methode waren also wesentlich schlechter als die damals in einigen Arbeiten (37, 43b) veröffentlichten.

Von einigen Autoren (24, 43d) war die Behandlung mit Testosteron und Progynon wegen der "renotropen" und "nierenentlastenden" Wirkung dieser Hormone als zusätzliche Maßnahme in der Nephrose-Therapie empfohlen worden.

Wir machten bei 2 Kindern (Hans-Peter H. und Rainer K.) einen Versuch mit Testosteron und Progynon. Beide Male kam es anschließend zur vorübergehenden Verschlechterung des Krankheitszustandes.

XII. Verlauf der Nephrose

Über den Verlauf der Nephrose sind wir orientiert durch:

- a) Beobachtung während der stationären Behandlung.
- b) Poliklinische Kontrollen (seit Einführung der Langzeit-Corticoid-Therapie).
- c) Nachträgliche Anfragen und Wiedereinbestellungen der "alten" Fälle.

6 der 27 Nephrose-Kinder aus der Zeit vor der Prednisonbehandlung entzogen sich ganz unserer Beobachtung.

1. Die Untersuchungen während der stationären Behandlung

Folgende regelmäßige Untersuchungen wurden zur Beobachtung des Krankheitsverlaufes unter der stationären Behandlung vorgenommen:

Täglich

- a) Bestimmung von Körpergewicht und -größe.
- b) Beurteilung der Ödeme und Bauchumfangmessung.
- c) Beobachtung der Diurese durch Kontrolle der Flüssigkeitszufuhr und Harnausscheidung.
- d) Urinuntersuchung auf Eiweiß und Sediment.
- e) Blutdruckmessung.
- f) Beachtung der Psyche, des Ernährungs- und Allgemeinzustandes.

Etwa wöchentlich

- a) Bestimmung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.
- b) Blutuntersuchung auf Plasma-Gesamteiweiß und den Serumgehalt an Cholesterin und Elektrolyten (K, Na und Cl) und Rest-Stickstoff.

- c) Darstellung der Serumproteinfraktionen durch Elektrophorese.

Gelegentlich (je nach Aktualität)
.....

- a) EKG.
b) Verschiedene spezielle Nierenfunktionsproben.
c) Röntgenuntersuchung des Thorax (auf Lungenödem, Transsudat) und der Handwurzel- und Röhrenknochen (Wachstumsrückstand und Osteoporose).

2. Normalisierung der Befunde bei Langzeit-Prednison-Therapie

In der Abbildung auf Seite 50 ist der Nephrose-Verlauf eines Patienten unter langfristiger Prednisonbehandlung dargestellt. Dieses Kind war bisher nur einmal krank und ist nun seit 1 1/2 Jahren rezidivfrei. Auf Seite 51 befindet sich die Darstellung eines Nephroseverlaufes bei einem Fall mit mehreren Rezidiven. Dieses Kind hatte seit 5 1/2 Jahren keinen Rückfall mehr.

Bei den 33 Patienten der Prednison-Therapie-Gruppe beobachteten wir folgenden Krankheitsverlauf:

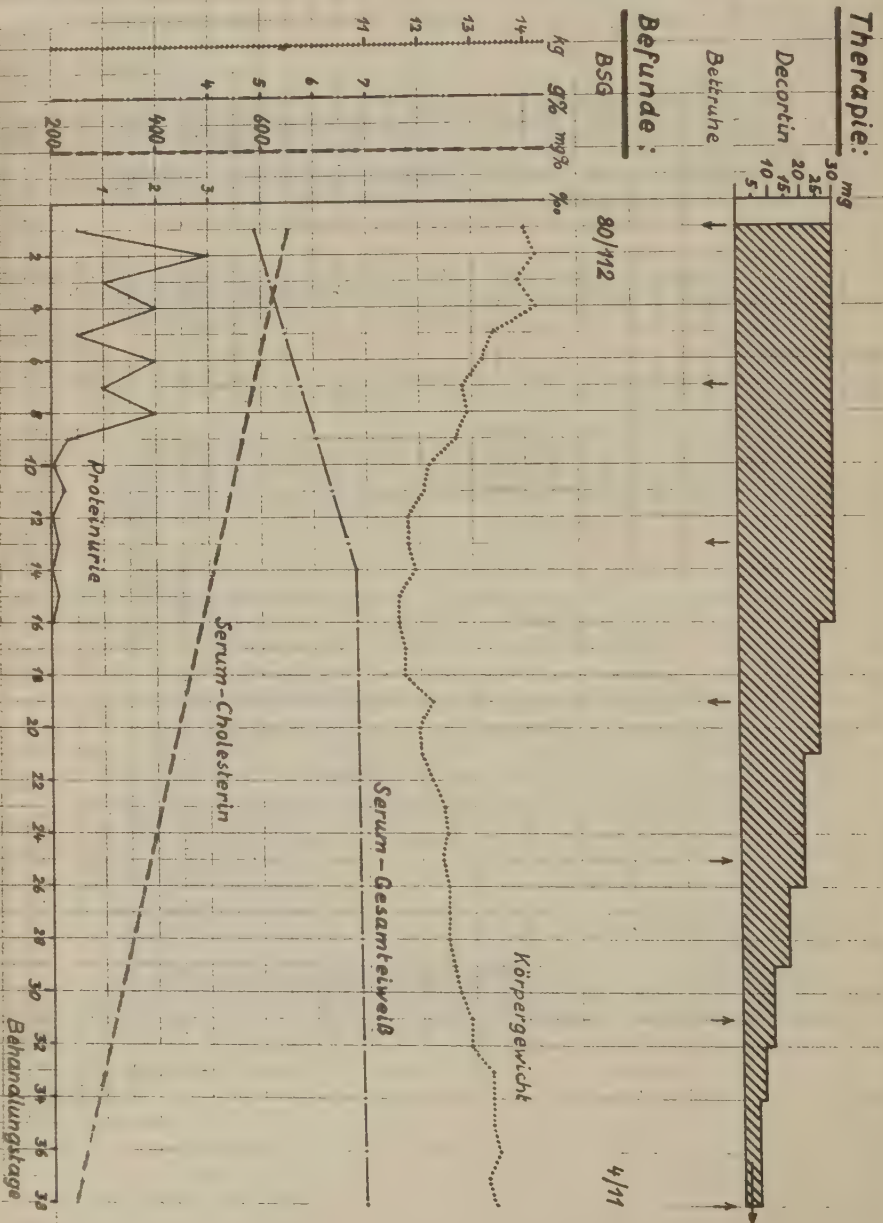
4 - 10 Tage (meistens um den 7. Tag herum) nach Einsetzen der Therapie begann die Diurese mit gleichzeitigem Gewichtssturz und Ödemrückbildung. Nach der massiven Ausschwemmung nahm das Gewicht allmählich wieder zu, diesmal aber infolge einer echten Substanzvermehrung.

Die Normalisierung der übrigen Befunde brauchte sehr unterschiedlich lange Zeit.

Stationäre Behandlung und Nephroseverlauf

Patient: Gabriele L.

Einmaliges Kranksein.
Seit 1½ J. rezidivfrei.

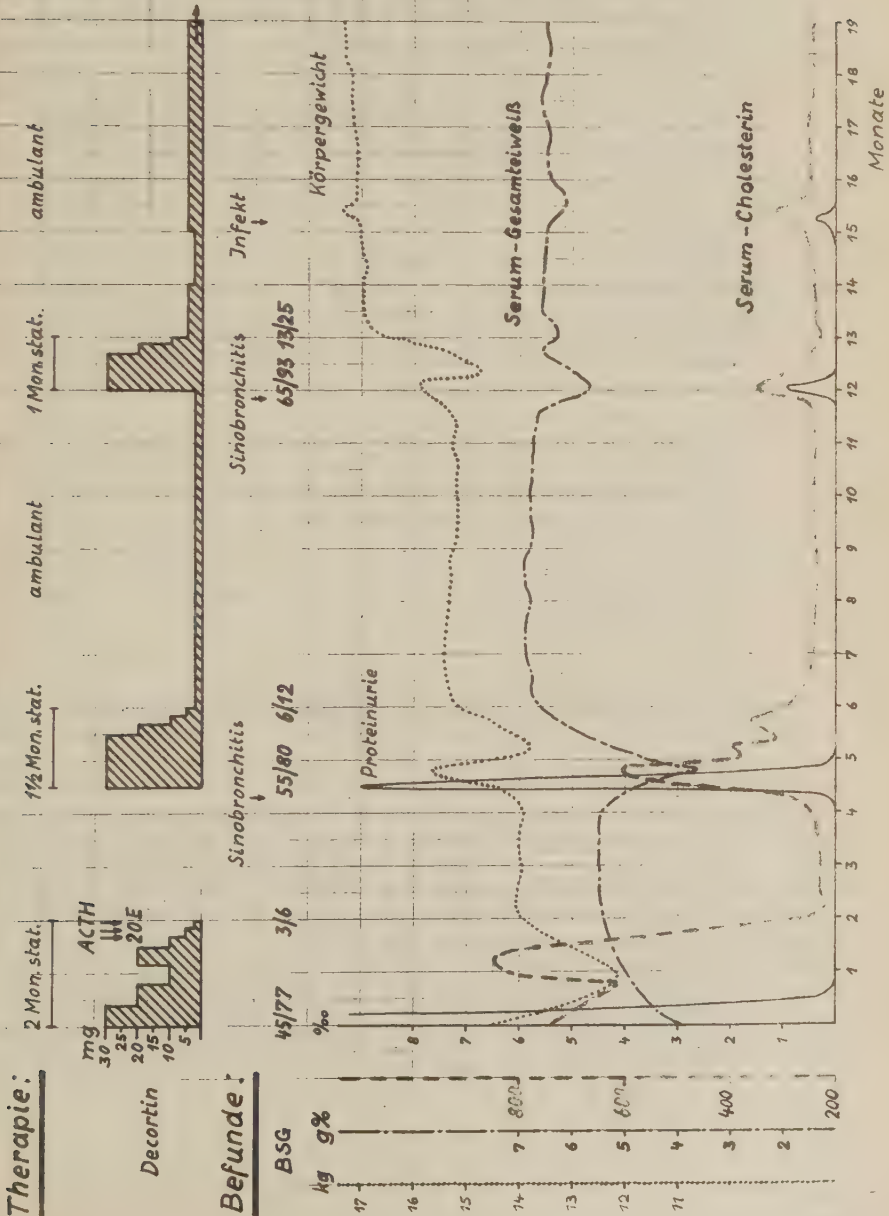


Behandlung und Nephroseverlauf

Patient: Hans-Joachim F.

Rezidivierender Fall.

Seit 5½ J. rezidivfrei.



Etwas zögernder als zur Diurese kam es gewöhnlich nach 1 - 2 Wochen zu einer erheblichen Abnahme der Proteinkonzentration im Urin, die wohl zu einem Teil auf der Polyurie, aber sicher auch auf einer tatsächlichen Verminderung der in 24 Stunden ausgeschiedenen Eiweißmenge beruht. Eine mäßige oder leichte Albuminurie und Neigung zu Präödemem bei Infektionen blieb bei 25 % unserer Patienten noch wochen- oder monatelang, bei einzelnen außerhalb verschleppten Fällen jahrelang bestehen.

BSG, Cholesterin und Gesamteiweiß im Serum brauchten in günstigen Fällen 2, manchmal auch 8 Wochen zur Normalisierung. Das Elektrophoresebild normalisierte sich erst nach Besserung der Albuminurie.

Ähnlich lautende Beobachtungen über den Verlauf der Nephrose unter Prednison-Therapie wurden von Arneil (3), Bohe (6), Friederiszick (17a) und Hanssler (21) publiziert.

3. Krankheitsdauer

a) Dauer der ersten Krankheitsetappe der Nephrose

Da die Zeit des stationären Aufenthaltes der Kinder in der Klinik durch verschiedene zusätzliche Faktoren verlängert werden kann, darf die Krankheitsdauer nicht aus der Dauer der stationären Behandlung abgeleitet werden. Die Zeit der Bettruhe gibt ein echteres Bild von der eigentlichen Krankheitsdauer. Denn wir ließen die Kinder erst dann aufstehen, wenn sie ödemfrei waren und nur noch minimale oder keine sonstigen Befunde hatten.

Die Bettruhe dauerte bei

15 % der Fälle ca. 1/2 Monat,

50 % " " " 1 " ,

10 % " " " 2 Monate,

10 % " " " 3 " und länger.

b) Gesamtkrankheitsdauer bis zur völligen Erscheinungsfreiheit
.....

Von den 24 Fällen, die heute völlig erscheinungsfrei sind, waren

12 (50 %) kürzer als 1/2 Jahr krank,

4 (17 %) länger " 1/2 " " ,

4 (17 %) " " 1 " " ,

2 (8 %) " " 2 Jahre " ,

1 (4 %) " " 3 " " und

1 (4 %) " " 4 " "

Die Nephrose kann also in Einzelfällen auch noch nach mehrjähriger Krankheitsdauer zur Ausheilung kommen.

4. Rezidive und Remissionen

a) Rezidive
.....

ca. 1/2 der Patienten war nur 1 mal krank.

" 1/4 " " hatte 1 Rezidiv.

" 1/4 " " hatte 2 - 5 Rezidive.

b) Remissionen
.....

Die Remissionen hielten gewöhnlich einige Monate bis 1 Jahr an. Die längsten von uns beobachteten Remissionen erstreckten sich über einen Zeitraum von 3 7/12 und

4 10/12 Jahren.

Man muß also bei der Nephrose ausnahmsweise auch noch nach 4 - 5 Jahren mit einem Rückfall rechnen.

5. Akute Nephrose

Wir haben stets möglichst sofort nach der Aufnahme mit unserer Behandlung begonnen, um die Chance des größten Erfolges bei frühzeitigem Therapie-Beginn zu nützen. Daher können wir keine sichere Aussage geben über die sogenannte "akute Nephrose" im Sinne einer benignen Nephrose mit Spontanheilung, wie sie von Debré (11b), Hanssler (21), Hooft (23), Neimann (33), Rennie (36) und Roscoe (40) beschrieben wird. Barnett (5) hielt mit seiner ACTH-Therapie 6 - 8 Wochen nach Krankheitsbeginn zurück, um eine Spontanheilung abzuwarten. Die Diurese soll dann bei 1/6 bis 1/5 der Fälle erfolgen.

Wir beobachteten lediglich 3 Nephrosefälle mit besonders günstigem Verlauf, die unter der Corticoid-Therapie nach relativ kurzer Zeit in klinisch geheiltem Zustand entlassen werden konnten und bis heute kein Rezidiv hatten.

1954 kamen zwei Kinder (Werner B. und Uta K.) sofort bzw. 1 Monat nach Auftreten der Ödeme zur Aufnahme. Sie wurden mit Cortison behandelt. Nach 1 bzw. 4 Monaten waren sie völlig symptomfrei und blieben es bis heute (ca. 8 Jahre).

Aus dem Jahre 1958, als wir bereits mit Prednison behandelten, ist uns ein Patient (Karl Heinz K.) mit einem sehr günstigen Krankheitsverlauf bekannt.

Die Therapie begann sofort nach der Erkrankung. Nach 1 Monat war er klinisch geheilt. Decortin wurde noch 1 10/12 Jahre weitergegeben. Es traten keine nennenswerten Befunde mehr auf bis heute, 2 Jahre nach Beendigung der Decortin-Therapie und 4 Jahre nach dem Ende des ersten Krankheitsschubes.

Das Erkrankungsalter war bei diesen benigne verlaufenden Fällen: 2 3/12, 2 5/12 und 4 6/12 Jahre.

6. Die nephritische Komponente

Als Ausdruck der nephritischen Komponente werden im allgemeinen folgende Hauptsymptome gewertet:

- a) Erythrocyturie
- b) Hypertonie
- c) Retention harnpflichtiger Stoffe.

Da der Blutdruck im Kindesalter bekanntlich schwierig zu beurteilen ist und es zur Rest-N-Erhöhung erst in fortgeschrittenen Fällen kommt, beschränkten wir uns hinsichtlich der Beurteilung eines nephritischen Einschlages bei der Nephrose auf die Erythrocyturie, als dem häufigsten nephritischen Symptom. Eine gelegentlich auftretende Mikrohämaturie bis zu etwa 5 Erythrocyten im Gesichtsfeld blieb unberücksichtigt. Nur regelmäßig auftretende, über den Grad der Zufälligkeit hinausgehende höhere Zahlen von roten Blutkörperchen im Urin werteten wir als entzündliche Komponente der Nephrose.

In 25 % der Fälle bestand eine Erythrocyturie bei der Aufnahme (nur 1 mal davon makroskopische Hämaturie). Bei $1/3$ dieser Patienten verlor sich die Erythrocyturie wieder, bei $2/3$ blieb sie bestehen.

In 15 % der Fälle trat die Erythrocyturie im Verlaufe der Therapie auf (2 mal durch Trockenzell-Injektionen. S. Seite 46). Bei $1/2$ der Fälle blieb sie bestehen, bei $1/2$ war sie vorübergehender Natur.

Die Corticoid-Therapie wirkte sich bei anfänglich vorhandener Erythrocyturie deutlich günstig aus. Diese bildete sich nach Verabreichung von Cortison oder Prednison 3 mal häufiger zurück als bei einer Behandlung ohne diese Hormone.

Wir sind in Übereinstimmung mit den meisten Autoren der Meinung, daß ein nephritischer Einschlag bei einer Nephrose keine Gegenindikation zur Hormonbehandlung ist.

7. Die Todesfälle

7 unserer insgesamt 60 Nephrose-Patienten starben.

a) Therapie-Gruppe I (ohne Hormone)

Patient	Nephrose-Art	Krankheitsdauer	Todesursache
Manfred B.	rein	1 6/12 Jahre	Peritonitis
Peter L.	gemischt	1 4/12 "	Akuter Hydrops?
Klaus M.	gemischt	11/12 "	Urämie

5 von den insgesamt 18 Patienten dieser Gruppe entzogen sich nach ihrer stationären Behandlung unserer Beobachtung und waren bei unseren jetzigen Nachforschungen nicht mehr erreichbar. Diese Kinder hatten unsere Klinik damals fast alle in nicht oder kaum gebessertem Zustand verlassen.

Wir möchten daher annehmen, daß in dieser ohne Hormone behandelten Patientengruppe sicherlich mehr als die uns bekannten 3 Fälle an Nephrose verstorben sind.

b) Therapie-Gruppe II (ACTH bzw. Cortison):

Patient	Nephrose-Art	Krankheitsdauer	Todesursache
Sieglinde B.	gemischt	11/12 Jahre	Urämie
Hans Peter H.	rein	5/12 "	Akutes Lungenödem

Von dieser 9 Patienten umfassenden Gruppe blieb uns der Nephrose-Verlauf eines Kindes, das in gebessertem Zustand aus unserer Klinik nach Hause entlassen worden war, unbekannt.

c) Therapie-Gruppe III (Prednison):

J ü r g e n R. , ein uneheliches Kind, wurde wegen einer reinen Lipoidnephrose zweimal von uns stationär mit Prednison nach dem auf Seite 39 beschriebenen Verfahren behandelt. Beide Male sprach er sehr gut auf die Therapie an. Die Befunde normalisierten sich schnell. Eine anschließende Dauerbehandlung mit tgl. 5 mg Decortin wurde wahrscheinlich nicht konsequent durchgeführt. Trotz Aufforderung zu vierwöchentlichen Kontrolluntersuchungen war uns das Kind innerhalb von 9 Monaten nur dreimal in der Poliklinik vorgestellt worden. Wesentliche

Befunde ergaben sich in dieser Zeit nicht. Wir sahen das Kind zuletzt 1 Jahr vor seinem Tode.

Durch einen Umzug in die Ostzone war die Decortinbehandlung des Kindes beendet worden. Es kam darauf erneut zu starken Ödemen. Dreimal wurde das Kind wegen seiner Nephrose in einem kleinen ostzonalen Krankenhaus (ohne Prednison) stationär behandelt und verstarb dort im akuten Ödemstadium 2 1/12 Jahre nach Beginn der Krankheit. Die Todesursache war angeblich "Schrumpfnieren".

Es handelte sich hierbei also um einen Fall, der sich zunächst sehr gut unter unserer Therapie besserte, jedoch frühzeitig unserer Beobachtung und Behandlung entzogen wurde. Wir sehen die Ursache für den tödlichen Ausgang dieser Nephrose in einer völlig unzureichenden Pflege und Behandlung des Kindes.

H a r a l d S. kam mit einer reinen Lipoidnephrose zur Aufnahme. Er wurde bei seiner Ersterkrankung mit Cortison-Kuren, während der Rezidive mit Prednison behandelt. Von Anfang an sprach das Kind sehr schlecht auf die Therapie an. Die Befunde besserten sich nicht in der Weise wie bei anderen nach gleichem Verfahren behandelten Nephrose-Patienten. In kurzen Abständen kam es insgesamt zu 7 Rückfällen, häufig im Rahmen komplizierender zusätzlicher Erkrankungen (Peritonitiden, Pleuritis, Appendizitis, Leberzirrhose). Unverständige Eltern nahmen das Kind wiederholt vorzeitig mit noch erheblichen Befunden nach Hause. Eine exakte häusliche Prednison-Dauerbehandlung war bei dem recht unvernünftigen Verhalten der Eltern nicht gewährleistet. Nach einer Krankheitsdauer von 3 7/12 Jahren kam der Junge schließlich an Urämie ad exitum.

Sicherlich handelte es sich bei diesem Patienten um einen der besonders schwierigen und therapieresistenten Fälle. Da die Mutter an einem schweren Diabetes mellitus litt, hatte bei dem Kind möglicherweise ein besonders ungünstiger Konstitutionsfaktor vorgelegen (S.S.32) Zusätzlich mag das uneinsichtige Verhalten der Eltern dazu beigetragen haben, daß unsere therapeutischen Maßnahmen nicht zur vollen Wirkung kamen.

Von diesen beiden unter moderner Langzeit-Prednison-Therapie verstorbenen Kindern war also ein Fall besonders schwer zu beeinflussen und therapierefraktär. Bei beiden Kindern scheiterten unsere therapeutischen Maßnahmen zum großen Teil an der fehlenden elterlichen Mitarbeit.

XIII. Komplikationen

Die unerwünschten Nebenerscheinungen bzw. Komplikationen im Verlaufe einer hoch dosierten Therapie mit Corticoiden leiten sich in Abhängigkeit von Dosishöhe und Dauer der Medikation aus den Wirkungen dieser Stoffe ab und sind offensichtlich vorübergehender Natur. Es handelt sich dabei im Wesentlichen um ein "Cushingoid", d.h. ein oder mehrere "negative" oder auch "positive" Fragmente des Cushing-Syndroms.

1. Cushing-Gesicht und Stammfettsucht

Rund die Hälfte der Kinder zeigte nach langzeitiger Prednisongabe typische Gesichtsröte und übermäßigen Fettansatz, besonders am Stamm.

2. Hypertonie

Etwa $1/3$ aller Patienten hatte zeitweise eine leichte oder mäßige Hypertonie während der Hormonbehandlung. Abgesehen davon, daß die Blutdruckwerte im Kindesalter mit Vorbehalt zu bewerten sind, nahm die Hypertonie auch nie bedrohliche Formen an und führte in keinem Falle zur Unterbrechung der Therapie.

3. Wachstumsverzögerung

Von großem Interesse war für uns die Frage, in wie weit es bei den Kindern unter der Hormonbehandlung zu Knochenstörungen und Wachstumsverzögerung kommt.

Ein Vergleich der Körpergröße unserer 1 Jahr lang fortlaufend unter Prednison-Therapie stehenden Nephrose-Patienten mit der durchschnittlichen Wachstumskurve eines normalen Kindes (7) ergibt das auf Seite 61 befindliche Bild.

Nach 1 Jahr waren

67 % der Patienten unterdurchschnittlich groß,

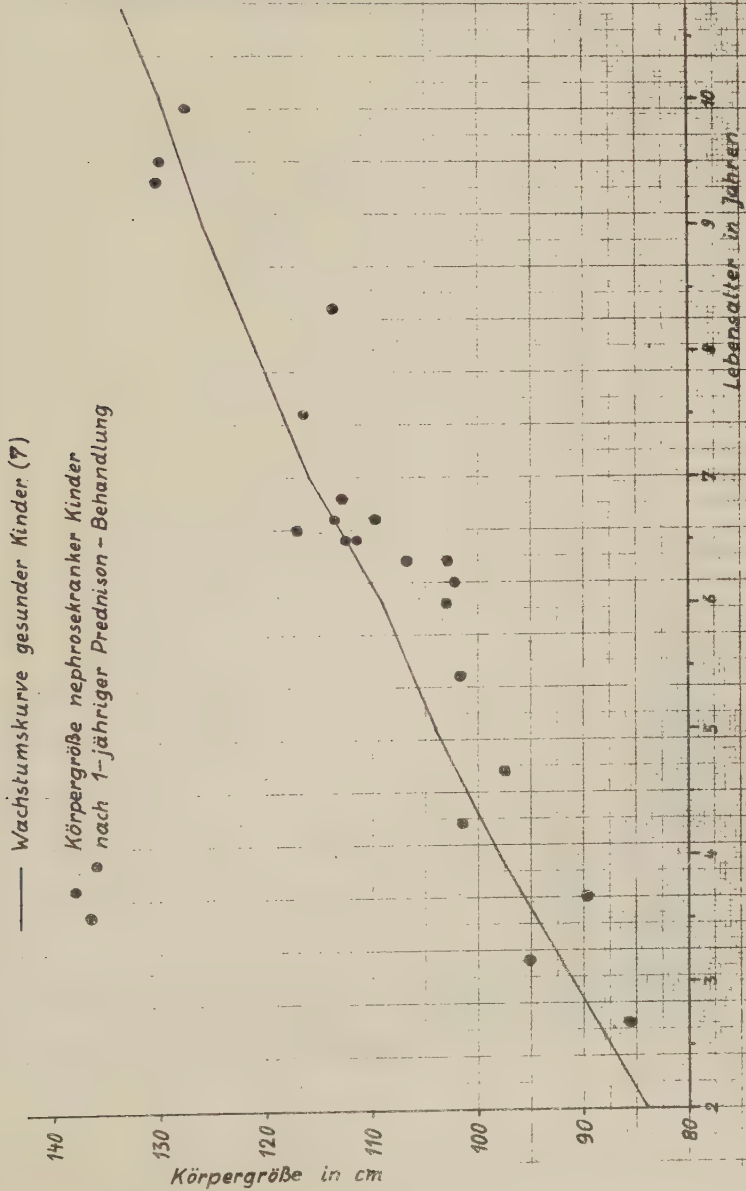
9 % " " normal " und

24 % " " überdurchschnittlich " .

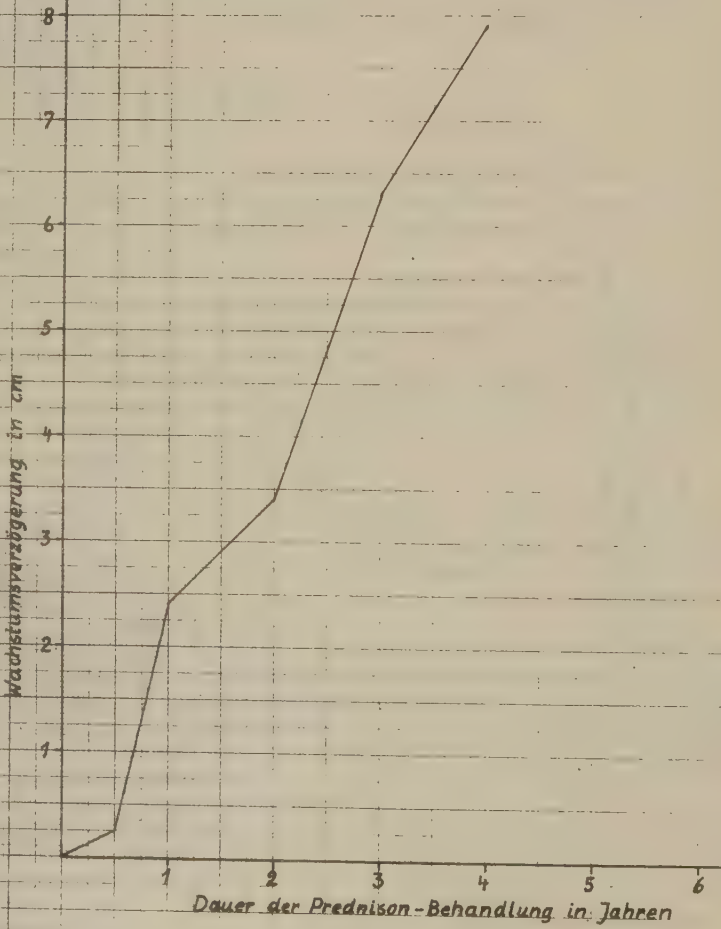
Wenn wir den Grad der Untermaßigkeit in Beziehung setzen zur Dauer der Hormon-Therapie, so sehen wir, daß die Corticoide zu einer mit zunehmender Behandlungsdauer kontinuierlich zunehmenden Wachstumsverzögerung führt.

Siehe Abbildung Seite 62.

Körpergröße nach 1-jähriger Prednison-Behandlung



Wachstumsverzögerung
bei Langzeit-Prednison-Therapie



Die Untermaßigkeit beträgt durchschnittlich:

nach 1 Jahr	ca. 2 1/2 cm
" 2 Jahren	" 3 1/2 "
" 3 "	" 6 1/2 "
" 4 "	" 8 "

Es ist zu berücksichtigen, daß dem Grad des Körpergrößenrückstandes je nach Alter der Kinder eine unterschiedliche Bedeutung zukommt, und daß Nephrose-Kinder auch ohne Hormontherapie durch ihren ständigen Eiweißverlust wahrscheinlich etwas kleiner sind.

In Einzelfällen wurde bei röntgenologischer Kontrolle ein verminderter Kalkgehalt der Röhrenknochen sowie ein rückständiges Knochenalter anhand der Handwurzelknochen gefunden.

Debre (11b), Fleisher (15) und Rossi(41) berichten ebenfalls über Verzögerungen des Längenwachstums bzw. über Osteoporose bei Nephrosepationen unter der Corticoid-Therapie.

Es erscheint sinnvoll, bei Behandlung mit Nebennierenrindenhormon gleichzeitig anabol wirkende Hormonpräparate wie Dianabol oder Durabolin anzuwenden.

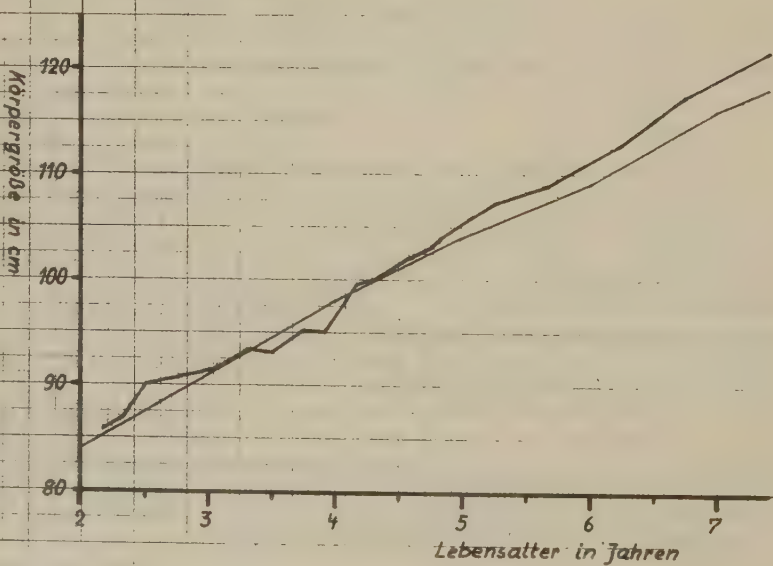
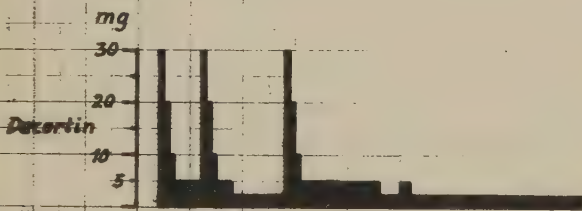
Ob durch diese "Anabolica" tatsächlich eine Wachstumsverzögerung verhindert und der Ca-Einbau in den Knochen gefördert wird, können wir anhand unserer erst kürzlich aufgenommenen Versuche mit diesen Präparaten noch nicht beurteilen.

Nach Herabsetzen oder völligem Absetzen der Prednison-dosis wird der Wachstumsrückstand allmählich wieder ausgeglichen. Siehe Abb. Seite 64.

Ausgleich des Wachstumsrückstandes

— Wachstumskurve gesunder Kinder (?)

— Wachstum des Patienten Hans-Joachim F.



4. Infektionen

a) Pneumokokken und Streptokokken

Der durch die massive Proteinurie bei Nephrose bedingte Eiweißmangel führt bekanntlich zu Störungen im Abwehrmechanismus und schlägt sich als besondere Anfälligkeit für verschiedene Infektionen, speziell durch Pneumokokken und Streptokokken, nieder.

Sarre (43c) berichtet, daß in der Zeit vor der Hormon- und Antibiotica-Behandlung 40 % der Nephrose-Patienten an Bakteriämie und Peritonitis starben.

Bei unserem Nephrose-Krankengut traten unter der "alten" Therapie (Gruppe I)
10 mal (56 %) eitrige Hautaffektionen,
4 " Peritonitis und 2 mal Pneumonie (33 %) auf.
Der einzige Todesfall durch Peritonitis war ohne Hormone behandelt worden.

Unter Corticoid- und Antibioticabehandlung hatten wir
8 mal (19 %) Hauteiterungen,
2 " Peritonitis und 1 mal Pneumonie (7 %).

Zwar setzt eine Corticoidbehandlung die Infektions-resistenz durch Entzündungshemmung und ungünstige Beeinflussung der Immunitätsvorgänge zusätzlich herab, bei entsprechender Antibioticaprophylaxe können die Kinder jedoch, auch unter Corticoidbehandlung, weitgehend vor Infektionen bewahrt werden.

b) Viren.

Unter Corticosteroid-Behandlung wird allgemein ein besonders schwerer Verlauf der Virusinfektionen, speziell der Varicellen, gefürchtet. Rossi (41) beobachtete hämorrhagische Varicellen unter der Corticoid-Therapie. Eley (13) stoppte die Decortindosis oder reduzierte sie erheblich beim Auftreten von Varicellen.

Wir machten nachstehende Beobachtungen:

Bei unseren Nephrose-Kindern kam es unter der Corticoid-Behandlung zu folgenden Viruserkrankungen:

8 mal Masern

6 " Parotitis epidemica

4 " Varicellen

2 " Pertussis

1 " Virushepatitis.

Die Patienten hatten alle 1 - 3 (vereinzelt auch mehr) hoch dosierte Hormonkuren hinter sich. 2 mal trat die Viruserkrankung unmittelbar im Anschluß an eine Corticoidkur auf. In den meisten Fällen standen die Patienten seit 1 oder mehreren Monaten (bis zu 2 Jahren) unter einer Prednison-Dauertherapie von 5 - 15 mg pro die. Die Medikation wurde während der Virusinfektion mit wenigen Ausnahmen beibehalten. Es zeigte sich zwar mehrfach eine leichte Verschlechterung der Nephrose durch Zunahme der Albuminurie. Die Virusinfektion verlief jedoch niemals dramatisch, sondern ganz normal und in vielen Fällen sogar besonders leicht.

Über die Steroid-Therapie während der Virusinfektionskrankheiten sind wir der gleichen Meinung wie Aceto (1). Ein völliges Absetzen des NNR-Hormons während der im Rahmen einer Infektionskrankheit immer bestehenden Stress-Situation ist unphysiologisch und gefährlich. Wohl sind hohe Dosen kontraindiziert. Eine Erhaltungsdosis schadet jedoch offenbar nicht und ist gerade in der Zeit der zusätzlichen Belastung des Organismus nötig.

5. Hypokaliämie

Die Frage der Hypokaliämie durch Corticosteroide gewinnt noch bei etwaiger zusätzlicher Anwendung der Diuretica mit senkendem Effekt auf den Serum-Kalium-Spiegel.

Wir sahen unter der Hormon-Therapie in 2 besonders refraktären Fällen (Werner J. und Dietmar H.) bei hoch dosierter Initialbehandlung eine ausgesprochene Hypokaliämie. Bei 6 anderen Patienten fanden wir die K-Werte an der unteren Grenze der Norm.

Während der niedrigen Dosierung bei der Prednison-Dauerbehandlung blieben die Kalium-Werte immer im Bereich der Norm.

Wahrscheinlich wird der K-Verlust im allgemeinen durch die Nahrung, besonders durch Obstsaft, kompensiert. Gelegentlich gaben wir oral Kalium. Nur in den oben angeführten schweren K-Mangel-Fällen wurde vorsichtig eine parenterale K-Substitution durchgeführt.

6. Blutungen, Ulcera

Hohe Corticoid-Dosen können bekanntlich unter Umständen die Entstehung von Ulcera im Verdauungskanal begünstigen.

Wir erlebten 2 mal Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt: 1 mal im Anschluß an eine Cortison-Kur und einmal nach einer in zweiwöchigem Abstand auf die Erstmedikation erfolgte zweite hoch dosierte Decortin-Kur.

7. Psychische Veränderungen

Die unter der Therapie mit NNR-Hormonen häufig zu beobachtenden psychischen Veränderungen sind ganz überwiegend "positiver" Art. Euphorie und Appetitsteigerung begünstigen den Heilungsverlauf.

E r g e b n i s :

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei niedrig dosierter Dauerbehandlung nie ernsthafte Komplikationen auftraten. Eine besonders hoch dosierte und bei therapieresistenten Fällen häufig wiederholte Initialbehandlung führte zwar bei einem Teil der Patienten zu unerwünschten Nebenerscheinungen. Ein völliges Absetzen des Corticoids wurde jedoch nie nötig.

Wirkliche Komplikationen traten selten auf und ließen sich bei sorgfältiger Beobachtung verhüten oder kompensieren. Meistens handelte es sich nur um unbedeutende Nebenwirkungen, die sich von selbst wieder zurückbildeten.

XIV. Krankheitsausgang

(Möglichkeiten und Definition)

Hinsichtlich des Krankheitsausganges stuften wir unsere Nephrose-Patienten in 5 Gruppen ein, die wie folgt definiert sind:

1. Geheilt:

Anhaltende völlige Erscheinungsfreiheit. Keinerlei urin- oder blutchemische Befunde.

2. Wesentlich gebessert:

Geringe Restproteinurie. Ödemfreiheit, jedoch Neigung zu Präödemem bei Infektionen und (oder) leicht erhöhtes Serum-Cholesterin. Normale Lebensführung möglich.

3. Gebessert:

Restproteinurie. Geringgradige Hypoalbuminämie und Hypercholesterinämie. Ödembereitschaft, jedoch keine persistierenden Ödeme oder Körperhöhlenergüsse.

4. Ungebessert:

Volle Symptomatik der Nephrose.

5. Gestorben

XV. Prognose

Im Zusammenhang mit dem Krankheitsausgang untersuchten wir unser Gesamtkrankengut bezüglich der Beeinflussung der Nephrose durch verschiedene Faktoren wie:

1. Geschlecht des Patienten.
2. Erkrankungsalter.
3. Nephrose-Art.
4. Allergische Disposition des Patienten.
5. Familiäre Belastung durch
 - a) Nephropathie
 - b) Diabetes mellitus
 - c) Asthma.
6. Therapie-Beginn.
7. Ansprechen auf die Therapie.

Die Bedeutung der Art und Weise der Therapie für die Heilung bzw. Besserung der Nephrose wird im nächsten Hauptkapitel (XVI. Therapie-Ergebnisse) extra abgehandelt.

1. Geschlecht und Prognose

Arneil (3) fand für weibliche Nephrose-Patienten eine geringere Mortalität und größere Neigung zu langer Proteinurie. Acker und Schreier (2) sind der Ansicht, daß Mädchen eine größere Tendenz zur

Eine nähere Definition dieser Punkte und Angabe von Patienten ist unter IX. Ätiologie zu finden.

Besserung zeigen. Debré (1a) mißt dem Geschlecht keine prognostische Bedeutung bei.

Unsere Beobachtungen:

Krankheitsausgang	Knaben	Mädchen
geheilt	37 % (16 Fälle)	47 % (8 Fälle)
wesentlich gebessert	28 % (12 ")	29 % (5 ")
gebessert	16 % (7 ")	18 % (3 ")
ungebessert	5 % (2 ")	0 % (0 ")
gestorben	14 % (6 ")	6 % (1 Fall)

Danach scheint der Krankheitsausgang bei Mädchen etwas günstiger zu sein als bei den Knaben, besonders bezüglich der Sterberate.

2. Erkrankungsalter und Prognose

Eine Reihe von Autoren (2, 3, 9, 16, 39) fand, daß die Prognose der Nephrose um so günstiger anzusehen ist, je jünger die Kinder zum Zeitpunkt der Erkrankung waren. Diese Tatsache läßt sich alleine dadurch erklären, daß ältere Kinder häufiger an der prognostisch ungünstigeren Mischnephrose erkranken als junge Kinder.

Unsere Beobachtungen:

Krankheitsausgang	Durchschnittliches Erkrankungsalter
geheilt	3 7/12 Jahre
wesentlich gebessert	4 10/12 "
gebessert	5 2/12 "
ungebessert	6 6/12 "
gestorben	4 8/12 "

Diese Zahlen aus unserer Kinderklinik besagen ebenfalls, daß die Prognose der Nephrose sich mit zunehmendem Erkrankungsalter verschlechtert.

Da der tatsächliche Zeitpunkt der Erkrankung schwierig festzustellen ist, zumal wenn die Kinder schon einige Zeit außerhalb behandelt wurden, sind diese Zahlen für das durchschnittliche Erkrankungsalter mit einigem Vorbehalt zu verwerten.

3. Nephrose-Art und Prognose

Man ist sich allgemein darüber einig, daß die Therapie-Erfolge bei Mischnephrosen geringer sind als bei den reinen Lipoidnephrosen (2, 3, 9, 27a, 34, 43a).

Unsere Beobachtungen:

Krankheitsausgang	reine Nephrosen	Mischnephrosen
geheilt	48 %(22 Fälle)	14 %(2 Fälle)
wesentlich gebessert	28 %(13 ")	29 %(4 ")
gebessert	15 %(7 ")	21 %(3 ")
ungebessert	0 %(0 ")	14 %(2 ")
gestorben	9 %(4 ")	21 %(3 ")

Unsere reinen Nephrosen hatten also in Übereinstimmung mit den Literaturangaben deutlich eine weitaus günstigere Prognose als die Mischformen.

4. Allergische Disposition des Patienten und Prognose

U.a. schreibt Schwarz-Tiene (44), daß ein "Konstitutionsfaktor" die Prognose der Nephrose verschlechtert. Weitere Ausführungen über diesen Punkt fanden wir in der Literatur nicht.

Unter "allergischen Erkrankungen" verstanden wir Asthma, allergische Hautveränderungen, Nahrungsmittelunverträglichkeit und allergische Reaktionen auf ärztliche Eingriffe wie Medikamente und Transfusionen. Wir untersuchten unser Gesamt-Krankengut hinsichtlich dieser Erscheinungen.

Unsere Beobachtungen:

Krankheitsausgang	ohne allerg. Disposition	mit
geheilt	43 %	27 % (3 Fälle)
wesentlich gebessert	29 %	27 % (3 ")
gebessert	14 %	27 % (3 ")
ungebessert	4 %	0 % (0 ")
gestorben	10 %	18 % (2 ")

Wenn die Kinder zu allergischen Erkrankungen neigten, hatte ihre Nephrose eine deutlich schlechtere Prognose als wenn es niemals bei ihnen zu allergischen Erscheinungen gekommen war.

5. Familiäre Belastung und Nephrose

a) Nephropathie

Mehrfach wird im Schrifttum betont (3, 11a, 5), daß bei familiärer Häufung die Nephrose besonders ungünstig verläuft.

Unsere Beobachtungen:

Krankheitsausgang	ohne	mit Nephropathie
geheilt	39 %	40 % (2 Fälle)
wesentlich gebessert	29 %	40 % (2 ")
gebessert	19 %	0 % (0 ")
ungebessert	4 %	0 % (0 ")
gestorben	11 %	20 % (1 Fall)

Bei unseren Patienten fanden wir nur in zwei Fällen eine sichere, wenn auch weitläufige Verwandtschaft mit einem anderen Nephrosekranken. Beide Kinder sind jetzt weitgehend erscheinungsfrei. In 4 weiteren Fällen kennen wir die Art der Nierenkrankheit des Verwandten nicht. (S.S. 32)

Bei der geringen Zahl unserer Fälle können wir die Befürchtungen bezüglich der Prognose bei familiärer Nephrose weder bekräftigen noch zerstreuen.

b) Diabetes mellitus

Über diesen Faktor fanden wir im Zusammenhang mit der Prognose keine Literaturangabe.

Unsere Beobachtungen:

Krankheitsausgang	ohne	mit Diabetes mellitus
geheilt	41 %	33 % (2 Fälle)
wesentlich gebessert	29 %	17 % (1 Fall)
gebessert	17 %	17 % (1 Fall)
ungebessert	4 %	0 % (0 Fälle)
gestorben	9 %	33 % (2 ")

Eines der beiden unter moderner Prednison-Therapie verstorbenen Kinder hatte eine schwer diabeteskranke Mutter.

Es sieht also so aus, als ob die Nephrose viel schwerer verläuft, wenn in der Familie Diabetes mellitus vorkommt.

c) Asthma
.....

Die 3 Patienten, in deren Familienanamnese sich Asthma fand, hatten folgenden Krankheitsausgang:

1 mal geheilt

1 mal wesentlich gebessert

1 mal gestorben.

Aus diesen wenigen Zahlen lassen sich keine Rückschlüsse ziehen.

6. Therapie-Beginn

Über die Abhängigkeit der Prognose von dem Zeitpunkt des Einsetzens der Therapie läßt sich anhand unseres Krankengutes keine genaue Aussage machen, da mit zwei Unbekannten gerechnet werden muß:

- a) Der genaue Krankheitsbeginn ist schwer festzustellen.
 b) Ein Teil der Kinder wurde zunächst einige Zeit außerhalb behandelt, und es war häufig nicht zu eruieren, ob es sich dabei bereits um eine wirkliche Nephrose-Therapie gehandelt hatte.

Wenn einzelne fragliche Sonderfälle aus unserem Krankengut ausgeklammert werden, ergeben sich folgende Zahlen, die aus oben angeführten Gründen jedoch nur mit großem Vorbehalt zu bewerten sind:

Krankheitsausgang	durchschnittliches Intervall zwischen Erkrankung und Therapie- Beginn
geheilt	2/12 Jahre
wesentlich gebessert	2/12 "
gebessert	6/12 "
ungebessert	4/12 "
gestorben	1 1/12 "

Auch wenn man die Patienten der Gruppe III mit Langzeit-Prednison-Therapie für sich alleine betrachtet, sind bei Therapie-Beginn

innerhalb 3 Monate	92 %	geheilt oder wesentl. gebessert
später als 3 "	50 %	" " " " "

Demnach verläuft die Prognose um so günstiger, je frühzeitiger die Therapie einsetzt.

Mehrere Autoren (3, 9, 27, 34) weisen auf die Bedeutung einer frühzeitigen Therapie hin.

7. Ansprechen auf die Therapie

Zur Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie richteten wir uns nach *D i u r e s e* (Zeit bis zum Einsetzen der Flüssigkeitsausscheidung und Menge derselben) und Rückgang der *P r o t e i n u r i e* und setzten diese in Beziehung zum Krankheitsausgang. Siehe Abbildung Seite 78.

Ein promptes Ansprechen auf die Therapie, d.h.

- a) eine schnell und ausgiebig einsetzende Diurese und
- b) eine bald aufhörende Proteinurie,

gibt einen Hinweis auf einen wahrscheinlich günstigen Krankheitsausgang.

E r g e b n i s :

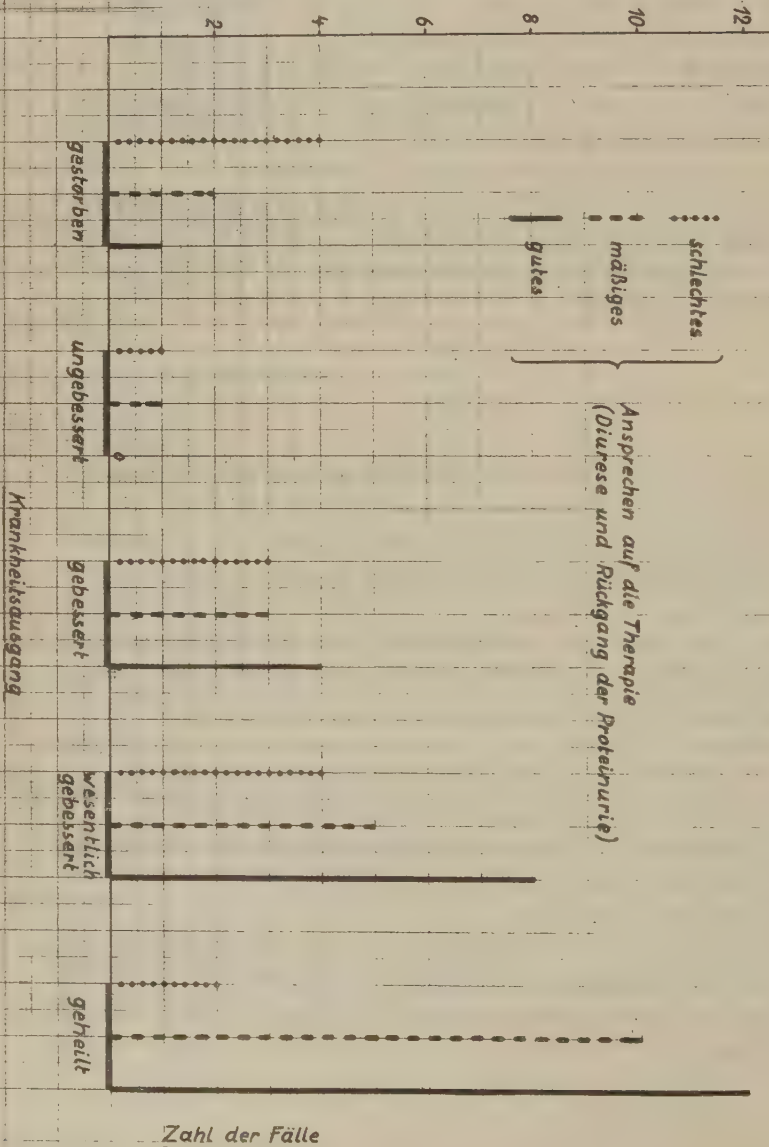
Bei der Gegenüberstellung unserer Zahlen sind wir uns bewußt, daß bei der nur geringen Anzahl der Patienten keine verbindliche Aussage über die Prognose der Nephrose gemacht werden kann.

So wie sich uns die Fälle darstellen, haben Mädchen, junge Kinder und reine Nephrosen eine größere Heilungstendenz als Knaben, ältere Kinder und Misch-nephrosen.

Wenn in der Eigenanamnese allergische Erkrankungen und (oder) in der Familienanamnese Nephropathie oder Diabetes mellitus vorkommen, scheint die Krankheit ungünstiger zu verlaufen als ohne diese "belastenden" Faktoren.

Ein frühzeitiger Therapie-Beginn sowie ein promptes und gleich zu Beginn ausgiebiges Ansprechen auf die Behandlung läßt einen günstigen Krankheitsausgang vermuten.

Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsausgang



Letztlich ist es sehr schwierig zu beurteilen, warum bei gleicher Behandlung

- a) einige Fälle nach kurzer Zeit ohne Rezidiv zu Ausheilung kommen und
- b) andere, wenn auch nach mehrfachen Rezidiven und mehrjähriger Krankheitsdauer, schließlich doch auf die Behandlung ansprechen, während
- c) sich eine kleine Gruppe von Patienten (Volker B., Harald S. und Heinz W.) trotz grundsätzlich gleichen therapeutischen Vorgehens als therapieresistent erweist und einen besonders schlechten Krankheitsverlauf zeigt.

XVI. Therapie-Ergebnisse

Unser Hauptinteresse galt der Untersuchung der Therapie-Erfolge bei Langzeit-Prednison-Behandlung und deren Vergleich

- a) mit den Beobachtungen an anderen Krankenhäusern
- b) mit den Ergebnissen bei anderen Therapieverfahren.

1. Ergebnisse bei Prednison-Behandlung

a) Unsere Beobachtungen

Die 33 Patienten der Therapie-Gruppe III, die während der ca. 6 3/4 Jahre von November 1955 bis Juli 1962 an der Universitäts-Kinderklinik Mainz langfristig mit Prednison nach dem auf Seite 39 beschriebenen Verfahren behandelt wurden, zeigten folgende Ergebnisse:

Krankheitsausgang	Patienten der Th.-Gr. III
geheilt	46 % (15 Fälle)
wesentlich gebessert	39 % (13 ")
gebessert	9 % (3 ")
ungebessert	0 % (0 ")
gestorben	6 % (2 ")

Die Beobachtungszeit der 15 geheilten Fälle seit ihrer völligen Erscheinungsfreiheit betrug bisher bei

2 Patienten	1/2 - 1 Jahr
4 "	1 - 2 Jahre
2 "	2 - 3 "
2 "	3 - 4 "
1 Patient	4 - 5 "
2 Patienten	5 - 6 "
2 "	6 - 7 "

Von unseren nach langfristiger Prednison-Behandlung geheilten Fällen sind also

alle Patienten	1/2 Jahr	und länger
13 "	1 "	" "
9 "	2 Jahre	" "
7 "	3 "	" "
5 "	4 "	" "
4 "	5 "	" "
2 "	6 "	" "

klinisch erscheinungsfrei.

Definition von "Krankheitsausgang" siehe S. 69

b) Literaturvergleich (Prednison-Therapie)

Ein Vergleich mit den Therapie-Ergebnissen bei Langzeit-Prednison-Behandlung an anderen Kliniken ist anhand des Schrifttums schwierig.

Es wird von unterschiedlichen Grundlagen ausgegangen (Patientenzahl, Nephrose-Art, Beobachtungszeit, Beurteilung der Therapie-Ergebnisse). Auch die Hormon-Therapie selbst wird sehr verschiedenartig durchgeführt hinsichtlich Präparat, Dosierung und Behandlungsdauer. Versuchsweise seien von verschiedenen Autoren veröffentlichte Ergebnisse, die etwa unter den gleichen Bedingungen gewonnen wurden, einander und unseren Ergebnissen gegenübergestellt.

Autor	Sterbefälle	Heilungen	Überlebende
Freislederer (16)	24 %	36 %	76 %
Neimann (33)	17 %	42 %	83 %
Rautenburg (35)	16 %	31 %	84 %
Riley (38b)	14 %	? %	86 %
Royer (42)	17 %	? %	83 %
UKK Mainz	6 %	46 %	94 %

Aus diesem Vergleich ergibt sich, daß die Ergebnisse der Nephrose-Therapie nach dem von uns angewandten und auf Seite 39 beschriebenen Verfahren überdurchschnittlich günstig sind.

2. Vergleich der Ergebnisse bei verschiedenen Therapie-Verfahren

a) Unsere Beobachtungen

Therapie-Gruppe	Jahre		Patientenzahl	
I (ohne Hormone)	8	3/4	18	
II (ACTH bzw. Cortison)	2		9	
III (Prednison)	6	3/4	33	

Krankheitsausgang	Th.-Gr. I		Th.-Gr. II		Th.-Gr. III	
	Fälle		Fälle		Fälle	
geheilt	28 %	5	45 %	4	46 %	15
wesentl.gebessert	11 %	2	22 %	2	39 %	13
gebessert	33 %	6	11 %	1	9 %	3
ungebessert	11 %	2	0 %	0	0 %	0
gestorben	17 %	3	22 %	2	6 %	2

Bei Schlußfolgerungen aus vorstehender Tabelle ist folgendes zu berücksichtigen:

Die Vergleichsgruppen I und II sind zahlenmäßig relativ klein. Außerdem besteht zwischen den 3 Gruppen ein Unterschied hinsichtlich der Krankheitsbeobachtung.

a) Die Patienten aus der Therapie-Gruppe III mit Hormon-Behandlung wurden regelmäßig über viele Jahre poliklinisch von uns nachuntersucht und genau beobachtet.

b) Vor Einführung der Corticoid-Behandlung und zum größten Teil auch noch z.Zt. der Cortison-Therapie wurden die Nephrose-Patienten dagegen nach der Krankenhausbehandlung an ihren Hausarzt zurücküberwiesen und entgingen so unserer Beobachtung. Jetzige Nachforschungen im Rahmen dieser Arbeit führten bei

6 Patienten (5 davon aus der Therapie-Gruppe I) zu keinem Ergebnis, sodaß wir über deren späteres Ergehen keine Aussage machen können. Die Patienten hatten fast alle in nicht oder nur wenig gebessertem Zustand die Klinik verlassen.

Man muß also damit rechnen, daß die Therapie-Ergebnisse in diesen Gruppen I und II möglicherweise noch ungünstiger sind, als sie sich uns bei Ausklammerung dieser 6 Fälle darstellen.

Wir möchten deshalb auch ohne ausreichende statistische Sicherung den Schluß ziehen, daß die Behandlungsergebnisse unter dem jetzigen Verfahren der langfristigen Prednison-Behandlung am günstigsten sind.

b) Literatur

Andere Kliniker hatten ebenfalls ohne Hormonanwendung schlechtere Ergebnisse in der Nephrose-Behandlung als bei der Corticoid-Therapie.

Autor	ohne	mit	Hormon-Behandlung
Freislederer (16)			
Sterbefälle	26 %	24 %	
Heilungen	26 %	36 %	
Überlebende	74 %	76 %	
Riley (38b)			
Sterbefälle	39 %	23 %	
Heilungen	? %	? %	
Überlebende	61 %	77 %	

XVII. Bedeutung der Langzeit-Prednison-Therapie

Durch die Einführung der Hormon-Behandlung, insbesondere der Langzeit-Prednison-Behandlung, hat sich ein erheblicher Wandel im Krankheitsverlauf und -ausgang der Nephrose bei Kindern vollzogen.

Die Diurese läßt sich mit Nebennierenrindenhormon, speziell mit Prednison, mit großer Zuverlässigkeit nach relativ kurzer Zeit einleiten. Die pathologischen Blut- und Urinbefunde normalisieren sich schneller als bei irgendeinem anderen Therapieverfahren.

Auch bei Vorhandensein einer nephritischen Komponente wirkt sich die Corticoid-Therapie günstig aus, indem sie die renalen Entzündungserscheinungen abbremst.

Ernsthafte Nebenwirkungen durch die Hormon-Therapie lassen sich während der Initialbehandlung mit hohen Dosen durch entsprechende Sorgfalt in der Behandlung und Beobachtung der Patienten verhüten oder kompensieren. Unterbrechung der Hormonbehandlung wegen etwaiger Therapiefolgen wurde niemals nötig. Es trat auch kein Todesfall durch Infektion unter der kombinierten Antibiotica-Prednison-Therapie auf. Bei der niedrig dosierten Dauerbehandlung kommt es nie zu Komplikationen.

An dem ausgesprochen chronischen Charakter der Krankheit und ihrer Neigung zu Rezidiven hat sich jedoch grundsätzlich wenig geändert, sodaß hinsichtlich der Beurteilung der endgültigen Heilungsquoten Vorsicht geboten ist.

Man muß bei dem wechselhaften und protrahierten Verlauf der Nephrose in Einzelfällen auch nach jahrelanger Remission noch mit Rückfällen rechnen.

Vorzeitig ein endgültiges Urteil über Erfolge oder Mißerfolge der Behandlung abgeben zu wollen, wäre falsch.

Unsere Beobachtungen über den Nephroseverlauf unter Langzeit-Prednison-Therapie erstrecken sich jetzt über einen Zeitabschnitt von 6 3/4 Jahren.

Unsere augenblickliche Bilanz lautet:

Im Endeffekt haben wir heute unter Langzeit-Prednison-Therapie weniger letal endende oder uneinflußbare Nephrosefälle. Wir können jetzt mehr Kinder am Leben erhalten und auch sicher eine größere Anzahl Patienten zu tatsächlicher Heilung führen als unter irgendeiner früheren Therapieform.

Bedeutsamer als die statistisch erfaßbaren günstigen Letalität- bzw. Heilungsziffern aber erscheint uns die Tatsache, daß das nephrosekranke Kind heute auch bei mehrjähriger Krankheits- und Behandlungsdauer zu einem überwiegend ambulanten Patienten geworden ist und ein annähernd normales altersgemäßes Leben führen kann.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Das N e p h r o s e - K r a n k e n g u t der Universitäts-Kinderklinik Mainz umfaßt 60 Patienten aus den Jahren 1945 - 1962 und wurde nach den verschiedensten Richtungen hin untersucht.

K n a b e n erkrankten $2\frac{1}{2}$ mal häufiger als Mädchen. Das H a u p t e r k r a n k u n g s a l t e r lag bei 3 - 5 Jahren und unterschied sich damit nur unwesentlich von dem der Nephritis. Der j a h r e s z e i t l i c h e B e g i n n der Nephrose lag vorwiegend im Winter und im Frühjahr.

Als möglicherweise ä t i o l o g i s c h e F a k t o r e n kamen in Betracht: Vorausgegangene Infektionen, Nephritis und konstitutionelle Belastung durch Nephropathie oder Diabetes mellitus in der Familie und allergische Reaktionen des Patienten selbst.

Je nach Art der Therapie wurden die Patienten in 3 G r u p p e n eingeteilt:

Therapie-Gruppe	Zeit	Patienten
I (keine Hormone)	1945 - 53	18
II (ACTH bzw. Cortison)	1953 - 55	9
III (Prednison)	1955 - 62	33

Das seit $6\frac{3}{4}$ Jahren an der UKK Mainz angewandte Therapie-Verfahren ist die L a n g z e i t - P r e d n i s o n - B e h a n d l u n g :

- a) Kurzfristige stationäre Initialbehandlung mit 30 - 100 mg Prednison (2 - 3 mg/kg Körpergewicht) pro die über 10 - 20 Tage.
- b) Reduktion der Dosis innerhalb von 3 - 4 Wochen auf ca. 10 mg ($1/4$ - $1/2$ mg/kg Körpergewicht).
- c) Ambulante kontinuierliche Dauertherapie mit einer Tagesdosis von 2,5 bis 10 mg bis zur anhaltenden (6 Mon.) Normalisierung der urin- und blutchemischen Befunde.

Zusätzliche therapeutische Maßnahmen bestanden hauptsächlich in Bett-ruhe, Diät und Antibiotica und selten in Kalium-Substitution, Diuretica und Plasma-Infusionen.

Bestimmte Kontrolluntersuchungen wurden regelmäßig sowohl stationär als auch ambulant zur Kontrolle des Krankheitsverlaufes durchgeführt.

Die Befunde besserten sich unter Langzeit-Prednison-Therapie gewöhnlich in der Reihenfolge:

1. Um den 7. Tag herum Diurese mit Ödemrückbildung und Gewichtssturz.
2. Nach 1 - 2 Wochen Abnahme der Proteinurie, die bei einigen Fällen in ganz geringem Grade noch über mehrere Wochen oder Monate bestehen blieb.
3. Nach 2 - 8 Wochen Normalisierung des Gesamt-Eiweiß im Serum, der BSG, Elektrophorese und zuletzt des Serum-Cholesterins.

Die Krankheitsdauer betrug:

- a) Dauer der ersten Krankheitsetappe:
 - bei 50 % der Patienten 1 Monat
 - bei 25 % " " mehr als 3 Monate.

- b) Dauer bis zur völligen Erscheinungsfreiheit:
 bei 50 % der Patienten weniger als 1/2 Jahr
 bei 25 % " " mehrere Jahre.

50 % der Patienten hatte kein R e z i d i v
 25 % " " " 1 " "
 25 % " " " mehrere Rezidive.

Die R e m i s s i o n e n hielten gewöhnlich
 einige Monate bis 1 Jahr an. Die längste von uns
 beobachtete Remission währte 4 10/12 Jahre.

23 % der Nephrosen waren M i s c h f o r m e n mit
 anhaltender Erythrocyturie, die bereits bei der Auf-
 nahme vorhanden war oder erst im Verlauf einer zu-
 nächst reinen Nephrose auftrat.

7 der insgesamt 60 Nephrose-Patienten s t a r b e n .

Behandlungsart	Patienten	Todesursache
a) kein Hormon (18 Patienten)	3	Peritonitis Akuter Hydrops? Urämie
b) ACTH bzw. Cortison (9 Patienten)	2	Urämie Akutes Lungenödem
c) Prednison (33 Patienten)	2	Urämie (Schrumpfniere?) Urämie

Die K o m p l i k a t i o n e n waren

- a) unbedeutend und bildeten sich nach Beendigung der
 Hormon-Therapie von selbst zurück.
 b) verhütbar oder sehr selten und bei sorgfältiger
 Beobachtung des Patienten zu beherrschen.

Nach dem K r a n k h e i t s a u s g a n g stuften wir unsere Patienten in folgende Gruppen ein

1. Geheilt: Anhaltende völlige klinische Erscheinungsfreiheit.
2. Wesentlich gebessert: Keine Ödeme, Restproteinurie und (oder) leicht erhöhtes Serum-Cholesterinämie.
3. Gebessert: Ödembereitschaft. Restproteinurie, geringgradige Hypoalbuminurie und Hypercholesterinämie.
4. Unge bessert: Volle Symptomatik der Nephrose.
5. Gestorben.

Bei Untersuchungen über die P r o g n o s e der Nephrose fanden wir:

1. Bei Mädchen, frühzeitiger Erkrankung und reinen Nephrosen war die Prognose günstiger als bei Jungen, spätem Erkrankungsalter und Mischnephrosen.
2. Eine konstitutionelle Belastung durch Nephropathie oder Diabetes in der Familie und allergische Reaktionen beim Patienten selbst verschlechterte die Prognose.
3. Frühzeitiger Therapie-Beginn und promptes Ansprechen auf die Therapie ließen einen relativ günstigen Krankheitsausgang erwarten.

An der UKK Mainz hatten wir bei dem hier besprochenen Krankengut folgende T h e r a p i e - E r g e b n i s s e :

Therapie-Gruppe	Krankheitsausgang	Patienten
I (keine Hormone)	geheilt	28 %
	wesentlich gebessert	11 %
	gebessert	33 %
	ungebessert	11 %
	gestorben	17 %

Therapie-Gruppe	Krankheitsausgang	Patienten
II (ACTH bzw. Cortison)	geheilt	45 %
	wesentl. gebessert	22 %
	gebessert	11 %
	ungebessert	0 %
	gestorben	22 %
III (Prednison)	geheilt	46 %
	wesentl. gebessert	39 %
	gebessert	9 %
	ungebessert	0 %
	gestorben	6 %

Die Beobachtungszeit der 15 unter langfristiger Prednison-Therapie geheilten Fälle betrug seit ihrer völligen Erscheinungsfreiheit bisher bei 2 Patienten 1/2 bis 1 Jahr.

"	4	"	1	"	2	Jahre
"	2	"	2	"	3	"
"	2	"	3	"	4	"
"	1	Patient	4	"	5	"
"	2	Patienten	5	"	6	"
"	2	"	6	"	7	"

Aus der vergleichenden Betrachtung unserer Beobachtungen sowie des Schrifttums über dieses Thema zogen wir die Schlußfolgerung, daß die Behandlungsergebnisse unter kontinuierlicher Langzeit-Prednison-Therapie wesentlich günstiger waren als unter irgendeinem anderen Verfahren der Behandlung.

Die Bedeutung der Langzeit-Prednison-Therapie sehen wir darin, daß

1. wir relativ sehr günstige Letalitäts- bzw. Heilungsziffern erzielten,
2. das Kind trotz des auch heute noch unverändert protrahierten Verlaufs der Nephrose bei exakter Beobachtung und ambulanter Behandlung ein weitgehend normales, altersentsprechendes Leben führen kann.

Herrn Professor Dr. med. Friedrich-Karl Friederiszick danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, für seine zahlreichen wissenschaftlichen Anregungen sowie seine mir jederzeit gewährte Unterstützung und für die Übernahme des Referates.

Herrn Professor Dr. med. Ulrich Köttgen gilt mein besonderer Dank für die Möglichkeit, in der Universitäts-Kinderklinik Mainz arbeiten zu dürfen, und für die Übernahme des Korreferates.

Mein Lebenslauf

Am 12.6.1935 wurde ich, Inge Hinrichs, in Schwerin/Mecklbg. als Tochter des Ingenieurs Kurt Hinrichs und seiner Ehefrau Lisbeth H. geb. Breuel geboren.

In Schwerin bestand ich im Juli 1954 nach acht-jähriger Grundschul- und vierjähriger Oberschulzeit das Abitur mit der Note "gut". Ab September 1954 studierte ich an der Universität Rostock Medizin.

Im Januar 1955 verließ ich Mitteldeutschland. Die obligatorische Ergänzungsprüfung zum SBZ-Abitur legte ich im April 1956 in Frankfurt/Main ab. Ab Mai 1956 setzte ich das Studium kontinuierlich an der Universität Mainz fort mit Ausnahme des Winter-Semesters 1959/60, in dem ich an der Universität Innsbruck studierte.

Jeweils mit der Gesamtnote "gut" bestand ich im April 1958 die ärztliche Vorprüfung und im September 1961 das medizinische Staatsexamen an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz.

Von Oktober 1961 bis März 1962 arbeitete ich als Medizinalassistentin in der Universitäts-Kinderklinik Mainz.

Foto - Druck:
Chemoprint OHG.
Gießen